

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 8 月 29 日 (29.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/066454 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 311/58,  
405/12, 409/12, 417/12, 405/04, A61K 31/352, 31/4155,  
31/4025, 31/497, 31/381, 31/4178, 31/4433, 31/3184,  
31/453, 31/4725, 31/427, 31/5377, A61P 3/10, 27/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01501

(22) 国際出願日: 2002 年 2 月 20 日 (20.02.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-45256 2001 年 2 月 21 日 (21.02.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 藤田 岳 (FUJITA, Takashi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町

1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 小口 実 (OGUCHI, Minoru) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 横山 富久 (YOKOYAMA, Tomihisa) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 井上 達也 (INOUE, Tatsuya) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 大野 彰夫, 外(OHNO, Akio et al.); 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, CO, CZ, HU, ID, IL, IN, KR, MX, NO, NZ, PH, PL, RU, SG, SK, US, VN, ZA.

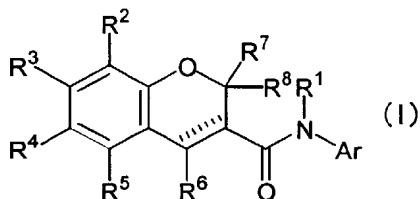
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CHROMENE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: クロメン誘導体



(57) Abstract: A compound represented by the formula (I) [wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>6-10</sub> aryl, or C<sub>1-12</sub> acyl; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, and R<sup>5</sup> are the same or different and each represents hydrogen, halogeno, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, etc.; R<sup>6</sup> represents hydrogen, halogeno, optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>2-6</sub> alkynyl, etc.; R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are the same or different and each represents hydrogen, halogeno, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, optionally substituted C<sub>6-10</sub> aryl, or an optionally substituted five- to ten-membered heterocyclic group; indicates a double bond or a single bond; and Ar represents optionally substituted C<sub>6-10</sub> aryl or an optionally substituted five- to ten-membered heterocyclic group] and a pharmacologically acceptable salt of the compound; and a medicine containing the compound or salt as the active ingredient.

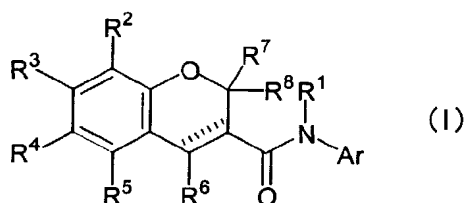
/続葉有/

WO 02/066454 A1



(57) 要約:

式



[式中、 $R^1$ は、水素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基又は $C_1 \sim C_{12}$ アシル基を示し、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基等を示し、

$R^6$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基等を示し、

$R^7$ 及び $R^8$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基又は置換されてよい5～10員複素環基を示し、

……は、二重結合又は単結合を示し、

Arは、置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基又は置換されてよい5～10員複素環基を示す。]で表される化合物及びその薬理上許容される塩並びにそれを有効成分として含有する医薬。

## 明細書

## クロメン誘導体

## [技術分野]

- 5 本発明は、糖尿病性網膜症に対する優れた予防又は治療活性を有するクロメン誘導体、その薬理上許容される塩及びそれらを有効成分として含有する医薬に関する。

## [背景技術]

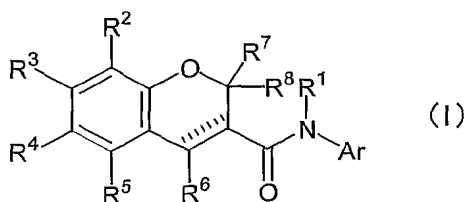
- 10 従来、糖尿病性網膜症に関する治療剤としては有効なものはない。トラニラストが網膜色素上皮細胞の過剰増殖に係わる疾患の予防又は治療剤としてWO 98/47504号に開示されている。しかし、トラニラストの活性は十分でなく、临床上、さらに強力で安全な網膜症の予防薬又は治療薬が望まれている。

- 15 なお、本発明化合物と類似の構造を有する化合物が、特許第3076066号公報（特願平10-502698号、WO 98/08836）及びWO 00/06085に記載されているが、糖尿病性網膜症との関係及び血管新生抑制作用についてはまったく示唆されていない。

## [発明の開示]

- 20 上記課題を解決するために、本発明者等は、クロメン誘導体及びクロマン誘導体について種々検討したところ、クロメン又はクロマン環の3位に特定のアミドが置換した誘導体が、糖尿病性網膜症又は網膜症に対し、優れた予防又は治療活性を示すことを見出して、本発明を完成した。

- 25 本発明は、式



[式中、 $R^1$ は、水素原子、置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルキル基（当該置換基は、 $C_6\sim C_{10}$ アリール基である。）、 $C_6\sim C_{10}$ アリール基又は $C_1\sim C_{12}$ アシル基を示し、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル基、置換されてよい $C_6\sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、置換されてよい5～10員複素環基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、水酸基、置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルコキシ基 {当該置換基は、ハロゲン原子及び置換されてよい $C_6\sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）からなる群から選ばれる。}、 $C_3\sim C_6$ シクロアルコキシ基、置換されてよい $C_6\sim C_{10}$ アリールオキシ基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、 $C_1\sim C_{12}$ アシルオキシ基、置換されてよいアミノ基（当該置換基は、下記置換基群 $\alpha$ から選ばれる。）、ニトロ基又はシアノ基を示し、

$R^6$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルキル基 {当該置換基は、水酸基、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ基、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル基及び置換されてよい $C_6\sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）からなる群から選ばれる。}、 $C_2\sim C_6$ アルケニル基、 $C_2\sim C_6$ アルキニル基、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル基、置換されてよい $C_6\sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、置換されてよい5～10員複素環基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルコキシ基 {当該置換基は、水酸基、シアノ基、ホルミル基、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ基及び置換されてよい5～10員複素環基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）からなる群から選ばれる。}、 $C_2\sim C_6$ アルケニルオキシ基、 $C_2\sim C_6$ アルキニルオキシ基、 $C_3\sim C_6$ シクロアルコキシ基、置換されてよい $C_6\sim C_{10}$ アリールオキシ基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、置換されてよい5～10員複素環オキシ基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、 $C_2\sim C_7$ アルキルカルボニルオキシ基、 $C_1\sim C_6$ アルキルチオ基又は置換されてよいアミノ基（当該置換基は、下記置換基群 $\alpha$ から選ばれる。）を示し、

$R^7$ 及び $R^8$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル基、置換されてよい $C_6\sim C_{10}$ アリール基（当該置換基



は、下記置換基群  $\beta$  から選ばれる。) 又は置換されてよい 5 ～ 10 員複素環基 (当該置換基は、下記置換基群  $\beta$  から選ばれる。) を示し、

……は、二重結合又は単結合を示し、

Ar は、置換されてよい  $C_6 \sim C_{10}$  アリール基 (当該置換基は、下記置換基群  $\delta$  から  
5 選ばれる。) 又は置換されてよい 5 ～ 10 員複素環基 (当該環は、当該置換基は、  
下記置換基群  $\delta$  から選ばれる。) を示し、

置換基群  $\alpha$  は、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル基 {当該置換基は、 $C_6 \sim C_{10}$  ア  
リール基、水酸基、置換されてよいアミノ基 (当該置換基は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル基  
である。) 及び 5 ～ 10 員複素環基からなる群から選ばれる。}、置換されてよい  
10  $C_6 \sim C_{10}$  アリール基 (当該置換基は、ハロゲン原子である。)、水酸基、 $C_1 \sim C_6$   
アルコキシ基、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールオキシ基、5 ～ 10 員複素環オキシ基、 $C_2 \sim C_7$   
アルキルカルボニル基、 $C_7 \sim C_{11}$  アリールカルボニル基、5 ～ 10 員複素環カルボ  
ニル基、 $C_2 \sim C_7$  アルコキシカルボニル基、 $C_2 \sim C_7$  アルキルアミノカルボニル基、  
 $C_7 \sim C_{11}$  アリールアミノカルボニル基、 $C_2 \sim C_7$  アルキルアミノ (チオカルボニル)  
15 基及び  $C_7 \sim C_{11}$  アリールアミノ (チオカルボニル) 基からなる群であり、

置換基群  $\beta$  は、ハロゲン原子、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル基 (当該置換基  
は、ハロゲン原子である。)、水酸基、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ基 (当  
該置換基は、ハロゲン原子である。)、カルボキシル基及び  $C_2 \sim C_7$  アルコキシカ  
ルボニル基からなる群であり、

置換基群  $\gamma$  は、ハロゲン原子、水酸基、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ基 (当  
該置換基は、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール基である。)、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールオキシ基、置換さ  
れてよいアミノ基 (当該置換基は、上記置換基群  $\alpha$  から選ばれる。)、置換されて  
よい  $C_6 \sim C_{10}$  アリール基 (当該置換基は、上記置換基群  $\beta$  から選ばれる。)、置換  
されてよい 5 ～ 10 員複素環基 (当該置換基は、上記置換基群  $\beta$  から選ばれる。)、  
25 カルボキシル基、 $C_2 \sim C_7$  アルキルカルボニルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基か  
らなる群であり、

置換基群  $\delta$  は、ハロゲン原子、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル基 (当該置換基  
は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。)、置換されてよい  $C_2 \sim C_6$  アルケニル基 (当  
該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。)、置換されてよい  $C_2 \sim C_6$  アルキニ

- ル基（当該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニル基、置換されてよい  $C_7 \sim C_{11}$ アリールカルボニル基（当該置換基は、上記置換基群  $\beta$  から選ばれる。）、置換されてよい5～10員複素環カルボニル基（当該置換基は、上記置換基群  $\beta$  から選ばれる。）、カルボキシ
- 5 シル基、置換されてよい  $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基（当該置換基は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基である。）、置換されてよい  $C_7 \sim C_{11}$ アリールオキシカルボニル基（当該置換基は、上記置換基群  $\beta$  から選ばれる。）、置換されてよいカルバモイル基（当該置換基は、上記置換基群  $\alpha$  から選ばれる。）、置換されてよい  $C_6 \sim C_{10}$ アリール
- 10 基（当該置換基は、上記置換基群  $\beta$  から選ばれる。）、置換されてよい5～10員複素環基（当該置換基は、上記置換基群  $\beta$  から選ばれる。）、水酸基、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基（当該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）、置換されてよい  $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ基（当該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）、置換されてよい  $C_2 \sim C_6$ アルキニルオキシ基（当該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基、置換されてよい  $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基（当該置換基は、上記置換基群  $\beta$  から選ばれる。）、メルカプ
- 15 ト基、スルホ基、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基（当該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）、置換されてよい  $C_2 \sim C_6$ アルケニルチオ基（当該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）、置換されてよい  $C_2 \sim C_6$ アルキニルチオ基（当該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルチ
- 20 オ基、置換されてよい  $C_6 \sim C_{10}$ アリールチオ基（当該置換基は、上記置換基群  $\beta$  から選ばれる。）、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基（当該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）、置換されてよい  $C_2 \sim C_6$ アルケニルスルフィニル基（当該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）、置換されてよい  $C_2 \sim C_6$ アルキニルスルフィニル基（当該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルスルフィニル基、置換されてよい  $C_6 \sim C_{10}$ アリールスルフィ
- 25 ニル基（当該置換基は、上記置換基群  $\beta$  から選ばれる。）、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基（当該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）、置換されてよい  $C_2 \sim C_6$ アルケニルスルホニル基（当該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）、置換されてよい  $C_2 \sim C_6$ アルキニルスルホニル基（当該置換基は、

上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。) 、  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルスルホニル基、置換されてよい  $C_6 \sim C_{10}$  アリールスルホニル基 (当該置換基は、上記置換基群  $\beta$  から選ばれる。) 、置換されてよいスルファモイル基 (当該置換基は、上記置換基群  $\alpha$  から選ばれる。) 、置換されてよいアミノ基 (当該置換基は、上記置換基群  $\alpha$  から選ばれる。) 、ニトロ基及びシアノ基からなる群であり、

但し、3- { (2 H-クロメン-3-カルボニル) アミノ } ピリジン、4- { (2 H-クロメン-3-カルボニル) アミノ } ピリジン、N- [3- {2- (ジイソプロピルアミノ) エトキシ} -4-メトキシフェニル] -6-クロロ-2 H-クロメン-3-カルボキサミド、N- [3- {3- (ジイソプロピルアミノ) プロポキシ} -4-メトキシフェニル] -6-クロロ-2 H-クロメン-3-カルボキサミド及び N- [3- {3- (ジイソプロピルアミノ) プロピル} -4-メトキシフェニル] -6-クロロ-2 H-クロメン-3-カルボキサミドを除く。]

で表される化合物、その薬理上許容される塩、それらを有効成分として含有する医薬及びそれらを用いた糖尿病性網膜症又は網膜症を予防又は治療する方法である。

15

本発明において、「 $C_1 \sim C_6$  アルキル基」は、炭素数 1 乃至 6 個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル又は 2-エチルブチル基であり得、好適には、炭素数 1 乃至 4 個の直鎖又は分枝鎖アルキル基 ( $C_1 \sim C_4$  アルキル基) であり、より好適には、炭素数 1 乃至 3 個の直鎖又は分枝鎖アルキル基 ( $C_1 \sim C_3$  アルキル基) であり、更により好適には、炭素数 1 又は 2 個のアルキル基 ( $C_1 \sim C_2$  アルキル基) である。

25

本発明において、「 $C_6 \sim C_{10}$  アリール基」は、炭素数 6 乃至 10 個の芳香族炭化水素基であり、例えば、フェニル基又はナフチル基であり得、好適には、フェニル基である。

本発明において、「置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基（当該置換基は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基である。）」は、同一又は異なった1～3個の前記「 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基」が置換してよい前記「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」であり、例えば、ベンジル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、インデニルメチル、ジフェニルメチル、  
5 トリフェニルメチル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-ナフチルエチル、2-  
ナフチルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニル  
プロピル、1-ナフチルプロピル、2-ナフチルプロピル、2-ナフチルプロピル、  
3-ナフチルプロピル、1-フェニルブチル、2-フェニルブチル、3-フェニル  
ブチル、4-フェニルブチル、1-ナフチルブチル、2-ナフチルブチル、3-ナ  
10 フチルブチル、4-ナフチルブチル、1-フェニルペンチル、2-フェニルペンチ  
ル、3-フェニルペンチル、4-フェニルペンチル、5-フェニルペンチル、1-  
ナフチルペンチル、2-ナフチルペンチル、3-ナフチルペンチル、4-ナフチル  
ペンチル、5-ナフチルペンチル、1-フェニルヘキシル、2-フェニルヘキシル、  
3-フェニルヘキシル、4-フェニルヘキシル、5-フェニルヘキシル、6-フェ  
15 ニルヘキシル、1-ナフチルヘキシル、2-ナフチルヘキシル、3-ナフチルヘキ  
シル、4-ナフチルヘキシル、5-ナフチルヘキシル又は6-ナフチルヘキシル基  
であり得、好適には、1個のフェニル基が置換してよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、  
より好適には、メチル、ベンジル又は4-フェニルブチル基である。

本発明において、「 $C_1 \sim C_{12}$ アシル基」は、炭素数1乃至12個のアシル基であ  
20 り、例えば、置換されていてよい、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル  
基、アルキニルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、アリールカルボニル  
基、複素環カルボニル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アルキルス  
ルホニル基、アルケニルスルホニル基、アルキニルスルホニル基、シクロアルキル  
スルホニル基、アリールスルホニル基、複素環スルホニル基又はスルファモイル基  
25 であり得、好適には、 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニル基又は $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホ  
ニル基であり、より好適には、 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニル基である。

本発明において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨ  
ウ素原子であり、好適には、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子であり、置換基群  
 $\delta$ において、より好適には、臭素原子であり、アルキルの置換基において、より好

適には、フッ素原子又は塩素原子であり、更により好適には、フッ素原子であり、その他の置換基において、より好適には、フッ素原子又は塩素原子であり、更により好適には、塩素原子である。

本発明において、「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基」は、3乃至6員飽和環状炭化水素であり、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり、好適には、シクロペンチル又はシクロヘキシル基である。

本発明において、「置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基（当該置換基は、ハロゲン原子である。）」は、同一又は異なった1～9個の前記「ハロゲン原子」が置換してよい前記「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」であり、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ブromoエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル又は2, 2-ジブromoエチル基であり得、好適には、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～6個の置換基が置換してよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、より好適には、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～4個の置換基が置換してよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり、更により好適には、1～3個のフッ素原子が置換してよい $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、特に好適には、メチル又はトリフルオロメチル基である。

本発明において、「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」は、前記「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」が結合した酸素原子であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基（ $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基）であり、より好適には、炭素数1乃至3個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基（ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基）であり、更により好適には、炭素数1又は2個のアルコキシ基（ $C_1 \sim C_2$ アルコキシ基）であり、最も好適には、メトキシ基である。

本発明において、「置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基（当該置換基は、ハロゲン原子である。）」は、前記「置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基（当該置換基は、ハロゲン原子である。）」が結合した酸素原子であり、好適には、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～6個の置換

基が置換してよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、より好適には、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～4個の置換基が置換してよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基であり、更により好適には、1～3個のフッ素原子が置換してよい $C_1 \sim C_2$ アルコキシ基であり、特に好適には、メトキシ又はトリフルオロメトキシ基である。

本発明において、「 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基」は、前記「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」が結合したカルボニル基であり、好適には、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基が結合したカルボニル基（ $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基）であり、より好適には、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基が結合したカルボニル基（ $C_2 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基）であり、更により好適には、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ基が結合したカルボニル基（ $C_2 \sim C_3$ アルコキシカルボニル基）であり、最も好適には、メトキシカルボニル基である。

本発明において、「置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」は、前記「置換基群 $\beta$ 」から選ばれる同一又は異なった1～5個の置換基により置換されてよい前記「 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基」であり、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、カルボキシ基及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基により置換されてよいフェニル基である。

本発明において、「5～10員複素環基」は、環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる1～4個の複素原子である5乃至10員の飽和又は不飽和複素環基であり、かかる複素環はベンゼン環又はピリジン環と縮合していてもよく、 $C_3 \sim C_4$ アルキレン基で置換されていてもよく、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニル基のような芳香族複素環基；モルホリニル、チオモルホリ

- ニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル又はピペラジニル基のような飽和又は一部不飽和複素環基；又は、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンツ[b]フラン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンツ[b]チオフェン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-
- 5 インドールのような二環式複素環基であり得、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ において、好適には、5～6員不飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。）であり、より好適には、6員不飽和複素環基（当該環中の複素原子が、1～3個の窒素原子である。）であり、更により好適には、ピリジル基であり、最も好
- 10 適には、3-ピリジル基であり、Arにおいて、好適には、5～6員不飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。当該環は、ベンゼン環又はピリジン環と縮合してよく、 $C_3$ ～ $C_4$ アルキレン基により置換されてよい。）であり、より好適には、5～6員不飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原
- 15 子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。当該環は、ピリジン環と縮合してよく、テトラメチレン基により置換されてよい。）であり、更により好適には、5員不飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。当該環は、テトラメチレン基により置換されてよい。）であり、最も
- 20 好適には、テトラヒドロベンゾチエニル又はイミダゾリル基であり、その他の置換基において、好適には、環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる1～3個の複素原子である5又は6員の飽和又は不飽和複素環基であり、より好適には、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジル、ピペリジル又は4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンツ[b]チオフェン基である。
- 25 本発明において、「置換されてよい5～10員複素環基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」は、前記「置換基群 $\beta$ 」から選ばれる同一又は異なった1～4個の置換基により置換されてよい前記「5～10員複素環基」であり、好適には、置換されてよい5～6員不飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～4個の複素

原子である。当該環は、ベンゼン環又はピリジン環と縮合してよい。当該置換基は、置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルキル基（当該置換基は、ハロゲン原子である。）である。} 又は5～6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）、より好適には、置換されてよい5～6員不飽和複素環基 {当該環中の複素原子が、1～4個の窒素原子である。当該環は、ベンゼン環と縮合してよい。当該置換基は、置換されてよい $C_1\sim C_4$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）である。} 又は6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）であり、更により好適には、置換されてよい5～6員不飽和複素環基 {当該環中の複素原子が、1～2個の窒素原子である。当該置換基は、置換されてよい $C_1\sim C_3$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる。）である。} 又はモルホリル基であり、特に好適には、置換されてよいピリジル基若しくはピラゾリル基 {当該置換基は、置換されてよい $C_1\sim C_3$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子である。）である。} である。

本発明において、「置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルコキシ基 {当該置換基は、ハロゲン原子及び置換されてよい $C_6\sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）からなる群から選ばれる。}」は、前記「ハロゲン原子」又は前記「置換されてよい $C_6\sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」により置換されてよく、更に同一又は異なった1～4個の前記「ハロゲン原子」により置換されてよい前記「 $C_1\sim C_6$ アルコキシ基」であり、好適には、同一若しくは異なった1～5個のハロゲン原子又は1個の $C_6\sim C_{10}$ アリール基により置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルコキシ基であり、より好適には、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる同一若しくは異なった1～3個の置換基又は1個のフェニル基により置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルコキシ基であり、更により好適には、 $C_1\sim C_3$ アルコキシ基であり、特に好適には、メトキシ基である。

本発明において、「 $C_3\sim C_6$ シクロアルコキシ基」は、前記「 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル基」が結合した酸素原子であり、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ又はシクロヘキシルオキシ基であり、好適には、シクロ



ペンチルオキシ又はシクロヘキシルオキシ基である。

本発明において、「 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基」は、前記「 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基」が結合した酸素原子であり、好適には、フェノキシ基である。

本発明において、「置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」は、前記「置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」が結合した酸素原子であり、置換基群 $\delta$ において、好適には、カルボキシ基及び $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよいフェノキシ基であり、より好適には、カルボキシ基及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよいフェノキシ基であり、その他の置換基において、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、カルボキシ基及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基により置換されてよいフェノキシ基である。

本発明において、「 $C_1 \sim C_{12}$ アシルオキシ基」は、前記「 $C_1 \sim C_{12}$ アシル基」が結合した酸素原子であり、好適には、 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニルオキシ基又は $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニルオキシ基であり、より好適には、 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニルオキシ基である。

本発明において、「置換されてよいアミノ基（当該置換基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。）」は、同一又は異なった1～2個の $C_1 \sim C_6$ アルキル基が置換してよいアミノ基であり、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基又はメチルエチルアミノ基であり得、好適には、同一又は異なった2個の $C_1 \sim C_6$ アルキル基が置換したアミノ基であり、より好適には、同一又は異なった2個のC

$C_1 \sim C_4$ アルキル基が置換したアミノ基であり、更により好適には、同一の2個の $C_1 \sim C_3$ アルキル基が置換したアミノ基であり、特に好適には、ジメチルアミノ又はジイソプロピルアミノ基である。

本発明において、「置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基（当該置換基は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、水酸基、置換されてよいアミノ基（当該置換基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。）及び5～10員複素環基からなる群から選ばれる。」は、前記「 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基」、水酸基、前記「置換されてよいアミノ基（当該置換基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。）」及び「5～10員複素環基」からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよい前記「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」であり、好適には、フェニル基、水酸基、ジ（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アミノ基及び5～6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、より好適には、フェニル基、水酸基、ジ（ $C_1 \sim C_4$ アルキル）アミノ基又は6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）により置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、更により好適には、フェニル基、水酸基、ジ（ $C_1 \sim C_3$ アルキル）アミノ基又はピペリジル基により置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、特に好適には、フェニル基、ジメチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基又はピペリジノ基により置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、最も好適には、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、4-フェニルブチルカルバモイル基、2-ジメチルアミノエチルカルバモイル基、2-ジイソプロピルアミノエチルカルバモイル基又は2-ピペリジノエチルカルバモイル基である。

本発明において、「置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、ハロゲン原子である。）」は、同一又は異なった1～5個の前記「ハロゲン原子」が置換してよい前記「 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基」であり、好適には、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基が置換してよいフェニル基であり、より好適には、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基が置換してよいフェニル基である。

本発明において、「5～10員複素環オキシ基」は、前記「5～10員複素環基」が結合した酸素原子であり、好適には、5～6員飽和複素環オキシ基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）であり、より好適には、6員飽和複素環オキシ基（当該環中の複素原子が、1～2個の窒素原子である。）であり、更により好適には、テトラヒドロピラニル基である。

本発明において、「 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニル基」は、前記「 $C_2 \sim C_7$ アルキル基」が結合したカルボニル基であり、好適には、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基が結合したカルボニル基（ $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニル基）であり、より好適には、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基が結合したカルボニル基（ $C_2 \sim C_4$ アルキルカルボニル基）であり、更により好適には、 $C_1 \sim C_2$ アルキル基が結合したカルボニル基（ $C_2 \sim C_3$ アルキルカルボニル基）であり、最も好適には、アセチル基である。

本発明において、「 $C_7 \sim C_{11}$ アリールカルボニル基」は、前記「 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基」が結合したカルボニル基であり、好適には、ベンゾイル基である。

本発明において、「5～10員複素環カルボニル基」は、前記「5～10員複素環基」が結合したカルボニル基であり、置換基群 $\gamma$ において、好適には、置換されてよい5～6員飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。当該置換基は、水酸基である。）であり、より好適には、置換されてよい6員飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。当該置換基は、水酸基である。）であり、更により好適には、置換されてよいピペリジルカルボニル基（当該置換基は、水酸基である。）であり、置換基群 $\alpha$ において、好適には、5～6員不飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。）であり、より好適には、6員不飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、1～3個の窒素原子である。）である。

本発明において、「 $C_2 \sim C_7$ アルキルアミノカルボニル基」は、1個の前記「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」が窒素原子に結合したカルバモイル基であり、好適には、1個

の $C_1 \sim C_4$ アルキル基が窒素原子に結合したカルバモイル基であり、より好適には、1個の $C_1 \sim C_3$ アルキル基が窒素原子に結合したカルバモイル基であり、更により好適には、1個の $C_1 \sim C_2$ アルキル基が窒素原子に結合したカルバモイル基であり、最も好適には、メチルアミノカルボニル基である。

- 5 本発明において、「 $C_7 \sim C_{11}$ アリールアミノカルボニル基」は、1個の前記「 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基」が窒素原子に結合したカルバモイル基であり、好適には、フェニルカルバモイル基である。

- 本発明において、「 $C_2 \sim C_7$ アルキルアミノ（チオカルボニル）基」は、1個の前記「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」が窒素原子に結合したチオカルバモイル基であり、好  
10 適には、1個の $C_1 \sim C_4$ アルキル基が窒素原子に結合したチオカルバモイル基であり、より好適には、1個の $C_1 \sim C_3$ アルキル基が窒素原子に結合したチオカルバモイル基であり、更により好適には、1個の $C_1 \sim C_2$ アルキル基が窒素原子に結合したチオカルバモイル基であり、最も好適には、メチルアミノ（チオカルボニル）基である。

- 15 本発明において、「 $C_7 \sim C_{11}$ アリールアミノ（チオカルボニル）基」は、1個の前記「 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基」が窒素原子に結合したチオカルバモイル基であり、好適には、フェニル（チオカルバモイル）基である。

- 本発明において、「置換されてよいアミノ基（当該置換基は、置換基群 $\alpha$ から選ばれる。）」は、前記「置換基群 $\alpha$ 」から選ばれる同一又は異なった1～2個の置  
20 換機により置換されてよいアミノ基であり、好適には、置換されてよいアミノ基{当該置換基は、 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、5～6員不飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。）及び $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。}、置換されてよいウレイド基（当  
25 該置換基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれる。）又は置換されてよいチオウレイド基（当該置換基は、フェニル基である。）であり、より好適には、置換されてよいアミノ基{当該置換基は、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、6員不飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、1～3個の窒素原子である。）及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から

選ばれる。}、置換されてよいウレイド基（当該置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれる。）又は置換されてよいチオウレイド基（当該置換基は、フェニル基である。）であり、更により好適には、置換されてよいアミノ基（当該置換基は、 $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基である。）であり、特に  
5 好適には、置換されてよいアミノ基（当該置換基は、 $t$ -ブトキシカルボニル基である。）である。

本発明において、「置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基 {当該置換基は、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基及び置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）からなる群から選ばれる。}」  
10 は、水酸基、前記「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」、前記「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基」及び前記「置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよい前記「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」であり、好適には、フェニル基、水酸基、ジ（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アミノ基又は5～6員飽和複素環基（当該環中の複素原子  
15 が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）により置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、より好適には、フェニル基、水酸基、ジ（ $C_1 \sim C_4$ アルキル）アミノ基又は6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）により置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基であ  
20 り、更により好適には、フェニル基、水酸基、ジ（ $C_1 \sim C_3$ アルキル）アミノ基又はピペリジル基により置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、特に好適には、フェニル基、ジメチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基又はピペリジノ基により置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基である。

本発明において、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」は、炭素数2乃至6個の直鎖又は分  
25 枝鎖アルケニル基であり、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、2-メチル

ー3-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル又は5-ヘキセニル基であり得、好適には、炭素数2乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルケニル基 ( $C_2 \sim C_4$ アルケニル基) であり、より好適には、炭素数2又は3個の直鎖又は分枝鎖アルケニル基 ( $C_2 \sim C_3$ アルケニル基) であり、更により好適には、2-プロペニル基である。

10 本発明において、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基」は、炭素数2乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキニル基であり、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、1-メチル-1-プロピニル、2-メチル-1-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、2-エチル-2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-1-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、3-メチル-2-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、1-メチル-2-ペンチニル、2-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル又は5-ヘキシニル基であり得、好適には、炭素数3又は4個のアルキニル基 ( $C_3 \sim C_4$ アルキニル基) であり、より好適には、2-プロピニル基である。

25 本発明において、「置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基 {当該置換基は、水酸基、シアノ基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基及び置換されてよい5～10員複素環基 (当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。) からなる群から選ばれる。}」は、水酸基、シアノ基、ホルミル基、前記「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」及び前記「置換されてよい5～10員複素環基 (当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。)」からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよい前記「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」であり、好適には、水酸基、シアノ基、ホルミル

基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基又は5～6員複素環基（当該環中の複素原子は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。）により置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基である。

5 本発明において、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ基」は、前記「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」が結合した酸素原子であり、好適には、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル基が結合した酸素原子（ $C_2 \sim C_4$ アルケニルオキシ基）であり、より好適には、アリルオキシ基である。

10 本発明において、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニルオキシ基」は、前記「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基」が結合した酸素原子であり、好適には、 $C_3 \sim C_4$ アルキニル基が結合した酸素原子（ $C_3 \sim C_4$ アルキニルオキシ基）であり、より好適には、2-プロピニルオキシ基である。

15 本発明において、「置換されてよい5～10員複素環オキシ基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」は、前記「置換基群 $\beta$ 」から選ばれる同一又は異なった1～4個の置換基により置換されてよい前記「5～10員複素環オキシ基」であり、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、カルボキシ基及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個  
20 の置換基により置換されてよい5～6員飽和複素環オキシ基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）であり、より好適には、テトラヒドロピラニル基である。

25 本発明において、「 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニルオキシ基」は、前記「 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニル基」が結合した酸素原子であり、好適には、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニル基が結合した酸素原子（ $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニルオキシ基）であり、より好適には、 $C_2 \sim C_4$ アルキルカルボニル基が結合した酸素原子（ $C_2 \sim C_4$ アルキルカルボニルオキシ基）であり、更により好適には、 $C_2 \sim C_4$ アルキルカルボニル基が結合した酸素原子（ $C_2 \sim C_3$ アルキルカルボニルオキシ基）であり、最も好適には、アセトキシ基である。

本発明において、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基」は、前記「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」が結合した硫黄原子であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基（ $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基）であり、より好適には、炭素数1乃至3個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基（ $C_1 \sim C_3$ アルキルチオ基）であり、更により好適には、炭素数1又は2個のアルキルチオ基（ $C_1 \sim C_2$ アルキルチオ基）であり、最も好適には、メチルチオ基である。

本発明において、「置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基（当該置換基は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基である。）」は、前記「置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基（当該置換基は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基である。）」が結合した酸素原子であり、好適には、1個のフェニル基が置換してよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基であり、より好適には、より好適には、メトキシ、ベンジルオキシ又は4-フェニルブチルオキシ基である。

本発明において、「置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基（当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）」は、前記「置換基群 $\gamma$ 」から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基により置換されてよい前記「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」であり、好適には、ハロゲン原子、カルボキシル基及び $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基により置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり、より好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、カルボキシル基及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基により置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、更により好適には、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基又は1個の $C_2 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基により置換されてよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり、特に好適には、1～3個のフッ素原子又は1個の $C_2 \sim C_3$ アルコキシカルボニル基により置換されてよい $C_1 \sim C_2$ アルキル基であり、最も好適には、メチル基又はエトキシカルボニルメチル基である。

本発明において、「置換されてよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基（当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）」は、前記「置換基群 $\gamma$ 」から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基により置換されてよい前記「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」であり、好適には、置換されてよい5～6員不飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複



- 素原子である。当該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基及び置換されてよいフェニル基（当該置換基は、ハロゲン原子である。）からなる群から選ばれる。）、カルボキシル基及び $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基により置換されてよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基であり、
- 5 より好適には、置換されてよい5員不飽和複素環基 {当該環中の複素原子が、1～3個の窒素原子である。当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基及び置換されてよいフェニル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）からなる群から選ばれる。} 及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個
- 10 の置換基により置換されてよい $C_2 \sim C_4$ アルケニル基であり、更により好適には、置換されてよいピローリル基 {当該置換基は、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる。）からなる群から選ばれる。} 又は $C_2 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基により置換されてよい $C_2 \sim C_4$ アルケニル基である。
- 15 本発明において、「置換されてよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基（当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）」は、前記「置換基群 $\gamma$ 」から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基により置換されてよい前記「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基」であり、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基（当該置換基は、フェニル基である。）、フェノキシ基、アミノ基、フェ
- 20 ニル基、5～6員複素環基（当該環中の複素原子は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。）、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよい $C_3 \sim C_4$ アルキニル基である。
- 25 本発明において、「置換されてよい $C_7 \sim C_{11}$ アリールカルボニル基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」は、前記「置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」が結合したカルボニル基であり、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、

水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、カルボキシ基及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基により置換されてよいベンゾイル基である。

- 5      本発明において、「置換されてよい5～10員複素環カルボニル基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」は、前記「置換基群 $\beta$ 」から選ばれる同一又は異なった1～4個の置換基により置換されてよい前記「5～10員複素環カルボニル基」であり、好適には、水酸基により置換されてよい5～6員飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）であり、より好適には、水酸基により置換されてよい6員飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）であり、更により好適には、水酸基により置換されてよいピペリジルカルボニル基である。

- 15      本発明において、「置換されてよい $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基（当該置換基は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基である。）」は、前記「置換されてよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシ基（当該置換基は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基である。）」が結合したカルボニル基であり、好適には、1個のフェニル基が置換してよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基であり、より好適には、より好適には、メトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル又は4-フェニルブチルオキシカルボニル基である。

- 20      本発明において、「置換されてよい $C_7 \sim C_{11}$ アリールオキシカルボニル基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」は、前記「置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」が結合したカルボニル基であり、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、カルボキシ基及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基により置換されてよいフェノキシカルボニル基である。

本発明において、「置換されてよいカルバモイル基（当該置換基は、置換基群  $\alpha$  から選ばれる。）」は、前記「置換基群  $\alpha$ 」から選ばれる同一又は異なった 1～2 個の置換基により置換されてよいカルバモイル基であり、好適には、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル基 {当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) アミノ基及び 5～6 員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった 1～2 個の複素原子である。）からなる群から選ばれる。}、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、ハロゲン原子である。）、水酸基及び 5～6 員飽和複素環オキシ基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった 1～2 個の複素原子である。）からなる群から選ばれる同一又は異なった 1～2 個の置換基により置換されてよいカルバモイル基であり、より好適には、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル基 {当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) アミノ基及び 6 員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった 1～2 個の複素原子である。）からなる群から選ばれる。}、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、水酸基又は 6 員飽和複素環オキシ基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった 1～2 個の複素原子である。）により置換されてよいカルバモイル基であり、更により好適には、置換されてよい  $C_1 \sim C_4$  アルキル基 {当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ ( $C_1 \sim C_3$  アルキル) アミノ基及びピペリジル基からなる群から選ばれる。}、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる。）、水酸基又はテトラヒドロピラニルオキシ基により置換されてよいカルバモイル基であり、特に好適には、置換されてよい  $C_1 \sim C_4$  アルキル基（当該置換基は、フェニル基、ジメチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基及びピペリジノ基からなる群から選ばれる。）又は水酸基により置換されてよいカルバモイル基である。

本発明において、「置換されてよい  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ基（当該置換基は、置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）」は、前記「置換されてよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル基（当該置換基は、置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）」が結合した酸素原子であり、好適には、ハ

ロゲン原子、5～6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）及びジ（ $C_1\sim C_6$ アルキル）アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基により置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルコキシ基であり、より好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）及びジ（ $C_1\sim C_4$ アルキル）アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基により置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルコキシ基であり、更により好適には、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる同一若しくは異なった1～3個の置換基又は1個のピペリジル基若しくはジ（ $C_1\sim C_3$ アルキル）アミノ基により置換されてよい $C_1\sim C_3$ アルコキシ基であり、特に好適には、1～3個のフッ素原子又は1個のピペリジノ基、ジメチルアミノ基若しくはジイソプロピルアミノ基により置換されてよい $C_1\sim C_3$ アルコキシ基であり、最も好適には、メトキシ基、2-ピペリジノエトキシ基又は2-ジイソプロピルアミノエトキシ基である。

本発明において、「置換されてよい $C_2\sim C_6$ アルケニルオキシ基（当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）」は、前記「置換されてよい $C_2\sim C_6$ アルケニル基（当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）」が結合した酸素原子であり、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、置換されてよい $C_1\sim C_4$ アルコキシ基（当該置換基は、フェニル基である。）、フェノキシ基、アミノ基、フェニル基、5～6員複素環基（当該環中の複素原子は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。）、カルボキシル基、 $C_2\sim C_5$ アルキルカルボニルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよい $C_3\sim C_4$ アルケニルオキシ基である。

本発明において、「置換されてよい $C_2\sim C_6$ アルキニルオキシ基（当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）」は、前記「置換されてよい $C_2\sim C_6$ アルキニル基（当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）」が結合した酸素原子であり、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、置換されてよい $C_1\sim C_4$ アルコキシ基

(当該置換基は、フェニル基である。)、フェノキシ基、アミノ基、フェニル基、5～6員複素環基(当該環中の複素原子は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。)、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよい $C_3 \sim C_4$ アルキニルオキシ基である。

本発明において、「置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基(当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。)」は、前記「置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基(当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。)」が結合した硫黄原子であり、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基(当該置換基は、フェニル基である。)、フェノキシ基、アミノ基、フェニル基、5～6員複素環基(当該環中の複素原子は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。)、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基である。

本発明において、「置換されてよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルチオ基(当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。)」は、前記「置換されてよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基(当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。)」が結合した硫黄原子であり、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基(当該置換基は、フェニル基である。)、フェノキシ基、アミノ基、フェニル基、5～6員複素環基(当該環中の複素原子は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。)、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよい $C_3 \sim C_4$ アルケニルチオ基である。

本発明において、「置換されてよい $C_2 \sim C_6$ アルキニルチオ基(当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。)」は、前記「置換されてよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基(当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。)」が結合した硫黄原子であり、好適には、

フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基（当該置換基は、フェニル基である。）、フェノキシ基、アミノ基、フェニル基、5～6員複素環基（当該環中の複素原子は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。）、カルボキシ

5 ル基、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよい $C_3 \sim C_4$ アルキルチオ基である。

本発明において、「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルチオ基」は、前記「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基」が結合した硫黄原子であり、シクロプロピルチオ、シクロブチルチオ、

10 シクロペンチルチオ又はシクロヘキシルチオ基であり、好適には、シクロペンチルチオ又はシクロヘキシルチオ基である。

本発明において、「置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリールスルフィニル基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」は、前記「置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」が結合したスルフィニル基であ

15 り、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、カルボキシ基及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基

20 により置換されてよいフェニルチオ基である。

本発明において、「置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基（当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）」は、前記「置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基（当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）」が結合したスルフィニル基であり、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim$

25  $C_4$ アルコキシ基（当該置換基は、フェニル基である。）、フェノキシ基、アミノ基、フェニル基、5～6員複素環基（当該環中の複素原子は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。）、カルボキシ基、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換さ

れてよい $C_1 \sim C_4$ アルキルスルフィニル基である。

本発明において、「置換されてよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルスルフィニル基（当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）」は、前記「置換されてよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基（当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）」が結合したスルフィニル基  
5 であり、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基（当該置換基は、フェニル基である。）、フェノキシ基、アミノ基、フェニル基、5～6員複素環基（当該環中の複素原子は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。）、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニルオキシ基、ニトロ基及び  
10 シアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよい $C_3 \sim C_4$ アルケニルスルフィニル基である。

本発明において、「置換されてよい $C_2 \sim C_6$ アルキニルスルフィニル基（当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）」は、前記「置換されてよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基（当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）」が結合したスルフィニル基  
15 であり、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基（当該置換基は、フェニル基である。）、フェノキシ基、アミノ基、フェニル基、5～6員複素環基（当該環中の複素原子は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。）、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニルオキシ基、ニトロ基及び  
20 シアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよい $C_3 \sim C_4$ アルキニルスルフィニル基である。

本発明において、「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルスルフィニル基」は、前記「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基」が結合したスルフィニル基であり、シクロプロピルスルフィニル、シクロブチルスルフィニル、シクロペンチルスルフィニル又はシクロヘキシルスルフィニル基であり、好適には、シクロペンチルスルフィニル又はシクロヘキシルスルフィニル基である。  
25

本発明において、「置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリールスルフィニル基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」は、前記「置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」が結合したスルフィニル基であ

り、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基(当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。)、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基(当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。)、カルボキシル基及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基により置換されてよいフェニルスルフィニル基である。

本発明において、「置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基(当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。)」は、前記「置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基(当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。)」が結合したスルホニル基であり、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基(当該置換基は、フェニル基である。)、フェノキシ基、アミノ基、フェニル基、5～6員複素環基(当該環中の複素原子は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。)、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル基である。

本発明において、「置換されてよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルスルホニル基(当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。)」は、前記「置換されてよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基(当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。)」が結合したスルホニル基であり、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基(当該置換基は、フェニル基である。)、フェノキシ基、アミノ基、フェニル基、5～6員複素環基(当該環中の複素原子は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。)、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよい $C_3 \sim C_4$ アルケニルスルホニル基である。

本発明において、「置換されてよい $C_2 \sim C_6$ アルキニルスルホニル基(当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。)」は、前記「置換されてよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル基(当該置換基は、置換基群 $\gamma$ から選ばれる。)」が結合したスルホニル基であ



り、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基（当該置換基は、フェニル基である。）、フェノキシ基、アミノ基、フェニル基、5～6員複素環基（当該環中の複素原子は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。）、カルボキシ基、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよい $C_3 \sim C_4$ アルキニルスルホニル基である。

本発明において、「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルスルホニル基」は、前記「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基」が結合したスルホニル基であり、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル又はシクロヘキシルスルホニル基であり、好適には、シクロペンチルスルホニル又はシクロヘキシルスルホニル基である。

本発明において、「置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリールスルホニル基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」は、前記「置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、置換基群 $\beta$ から選ばれる。）」が結合したスルホニル基であり、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、カルボキシ基及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基により置換されてよいフェニルスルホニル基である。

本発明において、「置換されてよいスルファモイル基（当該置換基は、置換基群 $\alpha$ から選ばれる。）」は、前記「置換基群 $\alpha$ 」から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよいスルファモイル基であり、好適には、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基 {当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アミノ基及び5～6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）からなる群から選ばれる。}、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、ハロゲン原子である。）、水酸基及び5～6員飽和複素環オキシ基（当該環中の複

- 素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。) からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよいスルファモイル基であり、より好適には、置換されてよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基 {当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基及び6員飽和複素環基(当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。) からなる群から選ばれる。}、置換されてよいフェニル基(当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。)、水酸基又は6員飽和複素環オキシ基(当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。)により置換されてよいスルファモイル基であり、更により好適には、置換されてよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基 {当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)アミノ基及びピペリジル基からなる群から選ばれる。}、置換されてよいフェニル基(当該置換基は、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる。)、水酸基又はテトラヒドロピラニルオキシ基により置換されてよいスルファモイル基であり、特に好適には、置換されてよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基(当該置換基は、フェニル基、ジメチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基及びピペリジノ基からなる群から選ばれる。)又は水酸基により置換されてよいスルファモイル基であり、最も好適には、スルファモイル基である。

- 本発明において、「置換されてよいC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール基(当該置換基は、置換基群δから選ばれる。)」は、前記「置換基群δ」から選ばれる同一又は異なった1～5個の置換基により置換されてよい前記「C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール基」であり、好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換されてよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基(当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、カルボキシ基及びC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。)、置換されてよいC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニル基[当該置換基は、置換されてよい5員不飽和複素環基{当該環中の複素原子が、1～3個の窒素原子である。当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基及び置換されてよいフェニル基(当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。) からなる群から選ばれる。}及びC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。]、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルキル

- カルボニル基、ベンゾイル基、置換されてよい6員飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。当該置換基は、水酸基である。）、カルボキシ基、 $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基、置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、
- 5 置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基〔当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ（ $C_1 \sim C_4$ アルキル）アミノ基及び6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）からなる群から選ばれる。〕、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、水酸基及び6員
- 10 飽和複素環オキシ基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）からなる群から選ばれる。〕、フェニル基、置換されてよい5～6員不飽和複素環基〔当該環中の複素原子が、1～4個の窒素原子である。当該環は、ベンゼン環と縮合してよい。当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）である。〕、6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基〔当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1
- 20 ～2個の複素原子である。）及びジ（ $C_1 \sim C_4$ アルキル）アミノ基からなる群から選ばれる。〕、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基、置換されてよいフェノキシ基（当該置換基は、カルボキシ基及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。）、メルカプト基、スルホ基、スルファモイル基、置換されてよいアミノ基〔当該置換基は、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、6員不飽和複
- 25 素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、1～3個の窒素原子である。）及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。〕、置換されてよいウレイド基（当該置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれる。）及び置換されてよいチオウレイド基（当該置換基は、フェニル基である。）からなる群から選ばれる同一又は異なった1～5個の置換基により置換されてよ

- いフェニル基であり、より好適には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び $C_2 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。）、置換されてよい $C_2 \sim C_4$ アルケニル基〔当該置換基は、置換されてよいピローリル基〔当該置換基は、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる。）からなる群から選ばれる。〕及び $C_2 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。〕、ベンゾイル基、置換されてよいピペリジルカルボニル基（当該置換基は、水酸基である。）、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基、置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基〔当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ（ $C_1 \sim C_3$ アルキル）アミノ基及びピペリジル基からなる群から選ばれる。〕、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる。）、水酸基及びテトラヒドロピラニルオキシ基からなる群から選ばれる。〕、フェニル基、置換されてよい5～6員不飽和複素環基〔当該環中の複素原子が、1～2個の窒素原子である。〕、
- 15 当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる。）である。〕、モルホル基、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基〔当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、ピペリジル基及びジ（ $C_1 \sim C_3$ アルキル）アミノ基からなる群から選ばれる。〕、メルカプト基、スルファモイル基及び置換されてよいアミノ基（当該置換基は、 $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基である。）からなる群から選ばれる同一又は異なった1～4個の置換基により置換されてよいフェニル基であり、更により好適には、臭素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_2$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子又は $C_2 \sim C_3$ アルコキシカルボニル基である。）、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_3$ アルコキシカルボニル基、置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基（当該置換基は、フェニル基、ジメチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基及びピペリジノ基からなる群から選ばれる。）及び水酸基からなる群から選ばれる。〕、フェニル基、置換されてよいピリジル基若しくはピラゾリル基〔当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子である。）である。〕、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基（当該置換基は、フッ

素原子、ピペリジノ基、ジメチルアミノ基及びジイソプロピルアミノ基からなる群から選ばれる。)、スルファモイル基及び置換されてよいアミノ基(当該置換基は、  
t-ブトキシカルボニル基である。)からなる群から選ばれる同一又は異なった1  
5 ~3個の置換基により置換されてよいフェニル基であり、特に好適には、メチル基、  
エトキシカルボニルメチル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシ  
カルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、4-フェニルブチルカル  
バモイル基、2-ジメチルアミノエチルカルバモイル基、2-ジイソプロピルアミ  
ノエチルカルバモイル基、2-ピペリジノエチルカルバモイル基、3,5-ビスト  
リフルオロメチルー1-ピラゾリル基、水酸基、メトキシ基、2-ピペリジノエト  
10 キシ基、2-ジイソプロピルアミノエトキシ基及びビス-t-ブトキシカルボニルア  
ミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1~2個の置換基により置換さ  
れてよいフェニル基である。

本発明において、「置換されてよい5~10員複素環基(当該置換基は、置換基  
群δから選ばれる。)」は、前記「置換基群δ」から選ばれる同一又は異なった1  
15 ~4個の置換基により置換されてよい前記「5~10員複素環基」であり、好適に  
は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、カルボキシル基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>アルコキシカルボニル基及び  
置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル  
基{当該置換基は、水酸基及びジ(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基からなる群から選  
ばれる同一又は異なった1~4個の置換基により置換されてよい5~6員不飽和  
20 複素環基(当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群か  
ら選ばれる同一又は異なった1~3個の複素原子である。当該環は、ベンゼン環又  
はピリジン環と縮合してよく、C<sub>3</sub>~C<sub>4</sub>アルキレン基により置換されてよい。)で  
あり、より好適には、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基、カルボキシル基、C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>アルコキシ  
カルボニル基及び置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよい  
25 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基{当該置換基は、水酸基及びジ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基  
からなる群から選ばれる。}である。〕からなる群から選ばれる同一又は異なった  
1~3個の置換基により置換されてよい5~6員不飽和複素環基(当該環中の複素  
原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異な  
った1~3個の複素原子である。当該環は、ピリジン環と縮合してよく、テトラメチ

レン基により置換されてよい。)であり、更により好適には、カルボキシ基、 $C_2 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基及び置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基〔当該置換基は、水酸基及びジ( $C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ基からなる群から選ばれる。〕である。〕からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の置換基により置換されてよい5員不飽和複素環基(当該環中の複素原子が、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。当該環は、テトラメチレン基により置換されてよい。)であり、特に好適には、カルボキシ基、 $C_2 \sim C_3$ アルコキシカルボニル基及び置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_2$ アルキル基(当該置換基は、水酸基、ジメチルアミノ基及びジイソプロピルアミノ基からなる群から選ばれる。)である。〕からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基により置換されてよい、テトラヒドロベンゾチエニル基若しくはイミダゾリル基である。

本発明の式(I)で表される化合物は、酸性のカルボキシ基を有することができ、塩基と反応させることにより塩にすることができ、また、塩基性のアミノ基を有することができるため、酸と反応させることにより塩にすることができる。そのような塩基との塩としては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属との塩；カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属との塩；またはアンモニウム塩、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩のような有機塩基との塩を挙げることができる。

また、酸との塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸の塩；酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩などのカルボン酸の塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸の塩；グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸の塩等が挙げられ、好適には無機酸の塩又はカルボン酸の塩であり、更に好適には塩酸塩、硝酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩又はシュウ酸塩を挙げることができる。

本発明の式(I)で表される化合物は、分子中に不斉炭素を有する場合があるため、各々がS配位、R配位である立体異性体が存在するが、本発明は、それら各々

の異性体、及びそれら異性体の任意の割合の混合物のいずれをも包含する。

本発明の式（I）で表される化合物は、大気中に放置しておいたり、再結晶することにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合がある。本発明の化合物（I）及びその塩は、そのような水和物を含むものとする。

- 5      また、本発明の化合物（I）は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合がある。本発明の化合物（I）及びその塩は、そのような溶媒和物を含むものとする。

- 10      （a） 本発明において、 $R^1$ は、好適には、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニル基又は $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基であり、  
より好適には、水素原子又は $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、  
更により好適には、水素原子である。

- 15      （b） 本発明において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、好適には、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、5～6員不飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。）、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基（当該置換基は、ハロゲン原子及び $C_6 \sim C_{10}$ アリール基からなる群から選ばれる。）又は $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニルオキシ基であり、

- 20      より好適には、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、フェニル基、6員不飽和複素環基（当該環中の複素原子が、1～3個の窒素原子である。）、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びフェニル基からなる群から選ばれる。）又は $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニルオキシ基であり、

- 25      更により好適には、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ピリジル基、水酸基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基又は $C_2 \sim C_4$ アルキルカルボニルオキシ基であり、

特に好適には、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、3-ピリジル基、メトキシ基又はアセトキシ基であり、

最も好適には、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^5$ がメチル基かつ $R^4$ がアセトキシ基； $R^2$ 及び $R^5$ が水素原子かつ $R^3$ 及び $R^4$ がメトキシ基；又は、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^5$ が水素原子かつ $R^4$ が塩素原子である。

(c) 本発明において、 $R^6$ は、好適には、水素原子である。

5 (d) 本発明において、 $R^7$ 及び $R^8$ は、好適には、共に水素原子である。

(e) 本発明において、.....は、好適には、二重結合である。

(f) 本発明において、Arは、好適には、置換されてよいフェニル基〔当該置換基は、ハロゲン原子、置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルキル基（当該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基及び $C_2\sim C_7$ アルコキシカルボニル基からなる群から選  
10 ばれる。）、置換されてよい $C_2\sim C_6$ アルケニル基〔当該置換基は、置換されてよい5～6員不飽和複素環基〔当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。当該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル基及び置換されてよいフェニル基（当該置換基は、ハロゲン原子である。）からなる群から選ばれる。〕、カルボキシ基  
15 及び $C_2\sim C_7$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。〕、 $C_2\sim C_7$ アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、置換されてよい5～6員飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。当該置換基は、水酸基である。）、カルボキシ基、置換されてよい $C_2\sim C_7$ アルコキシカルボニル基（当該置換基は、フェ  
20 ニル基である。）、フェノキシカルボニル基、置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルキル基〔当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ（ $C_1\sim C_6$ アルキル）アミノ基及び5～6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）からなる群から選ばれる。〕、置換されてよいフェニル基  
25 （当該置換基は、ハロゲン原子である。）、水酸基及び5～6員飽和複素環オキシ基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）からなる群から選ばれる。〕、フェニル基、置換されてよい5～6員不飽和複素環基〔当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～4個の複素



- 原子である。当該環は、ベンゼン環又はピリジン環と縮合してよい。当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基（当該置換基は、ハロゲン原子である。）である。）、5～6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）、水酸基、
- 5 置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基（当該置換基は、ハロゲン原子、5～6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）及びジ（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アミノ基からなる群から選ばれる。）、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルコキシ基、置換されてよいフェノキシ基（当該置換基は、カルボキシル基及び $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。）、メルカプト基、スルホ基、スルファモイル基、
- 10 置換されてよいアミノ基（当該置換基は、 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、5～6員不飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。）及び $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。）、
- 15 置換されてよいウレイド基（当該置換基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれる。）及び置換されてよいチオウレイド基（当該置換基は、フェニル基である。）からなる群から選ばれる。〕又は置換されてよい5～6員不飽和複素環基〔当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。当該環は、ベンゼン環又はピリジン環と縮合してよく、 $C_3 \sim C_4$ アルキレン基により置換されてよい。当該置換基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基及び置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基（当該置換基は、水酸基及びジ（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アミノ基からなる群から選ばれる。）である。〕からなる群から選ばれる。〕であり、
- 20
- 25 より好適には、置換されてよいフェニル基〔当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、カルボキシル基及び $C_2 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。）、置換されてよい $C_2 \sim C_4$ アルケニル基〔当該置換基は、置換されてよい5員不飽和複素環基（当該環中の複素原子が、1～3個の窒素原子で

- ある。当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基及び置換されてよいフェニル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）からなる群から選ばれる。）及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。〕、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニル基、ベンゾ
- 5 イル基、置換されてよい6員飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。当該置換基は、水酸基である。）、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基、置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基〔当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ（ $C_1 \sim C_4$ アルキル）
- 10 アミノ基及び6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）からなる群から選ばれる。〕、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）、水酸基及び6員飽和複素環オキシ
- 15 基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）からなる群から選ばれる。〕、フェニル基、置換されてよい5～6員不飽和複素環基〔当該環中の複素原子が、1～4個の窒素原子である。当該環は、ベンゼン環と縮合してよい。当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）である。〕、6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、
- 20 窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基〔当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）及びジ（ $C_1 \sim C_4$ アルキル）アミノ基からなる群から選ばれる。〕、
- 25  $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基、置換されてよいフェノキシ基（当該置換基は、カルボキシル基及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。）、メルカプト基、スルホ基、スルファモイル基、置換されてよいアミノ基〔当該置換基は、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、6員不飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、1～3個の窒素原子である。）及び $C_2 \sim C_5$ アルコキ

シカルボニル基からなる群から選ばれる。}、置換されてよいウレイド基（当該置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれる。）及び置換されてよいチオウレイド基（当該置換基は、フェニル基である。）からなる群から選ばれる。】又は置換されてよい5～6員不飽和複素環基〔当該環中の複素原子が、  
5 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。当該環は、ピリジン環と縮合してよく、テトラメチレン基により置換されてよい。当該置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基及び置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基 {当該置換基は、水酸基及びジ（ $C_1 \sim C_4$ アル  
10 キル）アミノ基からなる群から選ばれる。}である。〕からなる群から選ばれる。〕であり、

更により好適には、置換されてよいフェニル基〔当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び $C_2 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。））、  
15 置換されてよい $C_2 \sim C_4$ アルケニル基〔当該置換基は、置換されてよいピローリル基 {当該置換基は、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる。）からなる群から選ばれる。} 及び $C_2 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。〕、ベンゾイル基、置換されてよい  
20 ピペリジルカルボニル基（当該置換基は、水酸基である。）、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基、置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基 {当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ（ $C_1 \sim C_3$ アルキル）アミノ基及びピペリジル基からなる群から選ばれる。}、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる。））、水酸基及びテトラヒドロピラニルオキシ基からなる群から選ばれる。〕、  
25 フェニル基、置換されてよい5～6員不飽和複素環基 {当該環中の複素原子が、1～2個の窒素原子である。当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる。）である。}、モルホリル基、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基 {当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、ピペリジル基及びジ（ $C_1 \sim C_3$ アルキル）アミノ基からなる群

から選ばれる。}、メルカプト基、スルファモイル基及び置換されてよいアミノ基（当該置換基は、 $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基である。）からなる群から選ばれる。]又は置換されてよい5員不飽和複素環基[当該環中の複素原子が、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。当該環は、テトラメチレン基により置換されてよい。当該置換基は、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基及び置換されてよいカルバモイル基[当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基{当該置換基は、水酸基及びジ( $C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ基からなる群から選ばれる。}である。}]からなる群から選ばれる。]であり、

- 10 特に好適には、置換されてよいフェニル基[当該置換基は、臭素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_2$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子又は $C_2 \sim C_3$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。）、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_3$ アルコキシカルボニル基、置換されてよいカルバモイル基{当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基（当該置換基は、フェニル基、ジメチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基及びピペリジノ基からなる群から選ばれる。）及び水酸基からなる群から選ばれる。}、フェニル基、置換されてよいピリジル基若しくはピラゾリル基{当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子である。）である。}、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基（当該置換基は、フッ素原子、ピペリジノ基、ジメチルアミノ基及びジイソプロピルアミノ基からなる群から選ばれる。）、スルファモイル基及び置換されてよいアミノ基（当該置換基は、 $t$ -ブトキシカルボニル基である。）からなる群から選ばれる。]又は置換されてよいテトラヒドロベンゾチエニル基若しくはイミダゾリル基[当該置換基は、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_3$ アルコキシカルボニル基及び置換されてよいカルバモイル基{当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_2$ アルキル基（当該置換基は、水酸基、ジメチルアミノ基及びジイソプロピルアミノ基からなる群から選ばれる。）である。}]からなる群から選ばれる。]であり、
- 25

最も好適には、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、メチル基、エトキシカルボニルメチル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、4-フェニルブチルカルバモイル

基、2-ジメチルアミノエチルカルバモイル基、2-ジイソプロピルアミノエチルカルバモイル基、2-ピペリジノエチルカルバモイル基、3, 5-ビストリフルオロメチル-1-ピラゾリル基、水酸基、メトキシ基、2-ピペリジノエトキシ基、2-ジイソプロピルアミノエトキシ基及びビス-tert-ブトキシカルボニルアミノ基  
5 かなる群から選ばれる同一又は異なった1~2個の置換基である。)である。

本発明化合物(I)において、好適には、

(1 a)  $R^1$ が、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニル基又は $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基であり、

10 (1 b)  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、5~6員不飽和複素環基(当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子かなる群から選ばれる同一又は異なった1~3個の複素原子である。)、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基(当該置換基は、ハロゲン原子及び $C_6 \sim C_{10}$ アリール基かなる群から選ばれる。)  
15 又は $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニルオキシ基であり、

(1 c)  $R^6$ が、水素原子であり、

(1 d)  $R^7$ 及び $R^8$ が、共に水素原子であり、

(1 e)  $\cdots$ が、二重結合又は単結合であり、

(1 f) Arが、置換されてよいフェニル基[当該置換基は、ハロゲン原子、置換  
20 されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基(当該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシル基及び $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基かなる群から選ばれる。)、置換されてよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル基[当該置換基は、置換されてよい5~6員不飽和複素環基{当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子かなる群から選ばれる同一又は異なった1~3個の複素原子である。当該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim$   
25  $C_6$ アルキル基及び置換されてよいフェニル基(当該置換基は、ハロゲン原子である。)}かなる群から選ばれる。}、カルボキシル基及び $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基かなる群から選ばれる。]、 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、置換されてよい5~6員飽和複素環カルボニル基(当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子かなる群から選ばれる同一又は異なった1~2個の複素

- 原子である。当該置換基は、水酸基である。）、カルボキシ基、置換されてよい  $C_2 \sim C_7$  アルコキシカルボニル基（当該置換基は、フェニル基である。）、フェノキシカルボニル基、置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル基 {当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ（ $C_1 \sim C_6$  アルキル）アミノ基及び5～6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）からなる群から選ばれる。}、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、ハロゲン原子である。）、水酸基及び5～6員飽和複素環オキシ基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素
- 10 原子である。）からなる群から選ばれる。〕、フェニル基、置換されてよい5～6員不飽和複素環基 {当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～4個の複素原子である。当該環は、ベンゼン環又はピリジン環と縮合してよい。当該置換基は、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル基（当該置換基は、ハロゲン原子である。）である。}、5～6員飽和複素
- 15 環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）、水酸基、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ基 {当該置換基は、ハロゲン原子、5～6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）及びジ（ $C_1 \sim C_6$  アルキル）アミノ基からなる群から選ば
- 20 れる。}、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルコキシ基、置換されてよいフェノキシ基（当該置換基は、カルボキシ基及び  $C_2 \sim C_7$  アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。）、メルカプト基、スルホ基、スルファモイル基、置換されてよいアミノ基 {当該置換基は、 $C_2 \sim C_7$  アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、5～6員不飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。）及び  $C_2 \sim C_7$  アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。}、置換されてよいウレイド基（当該置換基は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれる。）及び置換されてよいチオウレイド基（当該置換基は、フェニル基である。）からなる群から選ばれる。〕又は置換されてよい5～6員不飽和複素環基〔当該環中の複素原
- 25

子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった 1～3 個の複素原子である。当該環は、ベンゼン環又はピリジン環と縮合してよく、 $C_3 \sim C_4$ アルキレン基により置換されてよい。当該置換基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基及び置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$ アルキル基 {当該置換基は、水酸基及びジ ( $C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ基からなる群から選ばれる。} である。〕からなる群から選ばれる。〕であり、

より好適には、

- (2 a)  $R^1$ が、水素原子又は  $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、
- 10 (2 b)  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び  $R^5$ が、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、フェニル基、6員不飽和複素環基（当該環中の複素原子が、1～3 個の窒素原子である。）、水酸基、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びフェニル基からなる群から選ばれる。）又は  $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニルオキシ基であり、
- 15 (2 c)  $R^6$ が、水素原子であり、
- (2 d)  $R^7$ 及び  $R^8$ が、共に水素原子であり、
- (2 e) ……が、二重結合又は単結合であり、
- (2 f) Arが、置換されてよいフェニル基〔当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換されてよい  $C_1 \sim C_4$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、カルボキシル基及び  $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。）、置換されてよい  $C_2 \sim C_4$ アルケニル基〔当該置換基は、置換されてよい 5員不飽和複素環基 {当該環中の複素原子が、1～3 個の窒素原子である。当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基及び置換されてよいフェニル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。）からなる群から選ばれる。} 及び  $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。〕、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、置換されてよい 6員飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった 1～2 個の複素原子である。当該置換基は、水酸基である。）、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_5$ アルコキ

シカルボニル基、置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基〔当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基及び6員飽和複素環基(当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1~2個の複素原子である。)からなる群から選ばれる。〕、置換されてよいフェニル基(当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。)、水酸基及び6員飽和複素環オキシ基(当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1~2個の複素原子である。)からなる群から選ばれる。〕、フェニル基、置換されてよい5~6員不飽和複素環基〔当該環中の複素原子が、1~4個の窒素原子である。当該環は、ベンゼン環と縮合してよい。当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基(当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群から選ばれる。)である。〕、6員飽和複素環基(当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1~2個の複素原子である。)、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基〔当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、6員飽和複素環基(当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1~2個の複素原子である。)及びジ( $C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ基からなる群から選ばれる。〕、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基、置換されてよいフェノキシ基(当該置換基は、カルボキシル基及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。)、メルカプト基、スルホ基、スルファモイル基、置換されてよいアミノ基〔当該置換基は、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、6員不飽和複素環カルボニル基(当該環中の複素原子が、1~3個の窒素原子である。)及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。〕、置換されてよいウレイド基(当該置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれる。)及び置換されてよいチオウレイド基(当該置換基は、フェニル基である。)からなる群から選ばれる。〕又は置換されてよい5~6員不飽和複素環基〔当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1~3個の複素原子である。当該環は、ピリジン環と縮合してよく、テトラメチレン基により置換されてよい。当該置換基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、カルボキシル基、 $C_2$



～C<sub>5</sub>アルコキシカルボニル基及び置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基〔当該置換基は、水酸基及びジ（C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル）アミノ基からなる群から選ばれる。〕である。〕からなる群から選ばれる。〕であり、

5 更により好適には、

(3 a) R<sup>1</sup>が、水素原子であり、

(3 b) R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基、ピリジル基、水酸基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基又はC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキルカルボニルオキシ基であり、

10 (3 c) R<sup>6</sup>が、水素原子であり、

(3 d) R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>が、共に水素原子であり、

(3 e) ……が、二重結合であり、

(3 f) Arが、置換されてよいフェニル基〔当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換されてよいC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及びC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。）、置換されてよいC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニル基〔当該置換基は、置換されてよいピローリル基〔当該置換基は、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる。）からなる群から選ばれる。〕及びC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。〕、ベンゾイル基、置換されてよいピペリジルカルボニル基（当該置換基は、水酸基である。）、カルボキシル基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル基、置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基〔当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ（C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル）アミノ基及びピペリジル基からなる群から選ばれる。〕、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる。）、水酸基及びテトラヒドロピラニルオキシ基からなる群から選ばれる。〕、フェニル基、置換されてよい5～6員不飽和複素環基〔当該環中の複素原子が、1～2個の窒素原子である。当該置換基は、置換されてよいC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基（当該置換基は、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる。）である。〕、モルホルル基、水酸基、置換されてよいC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基〔当該置換基は、フッ素原子、

15

20

25

- 塩素原子、ピペリジル基及びジ ( $C_1 \sim C_3$ アルキル) アミノ基からなる群から選ばれる。}、メルカプト基、スルファモイル基及び置換されてよいアミノ基 (当該置換基は、 $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基である。) からなる群から選ばれる。]
- 又は置換されてよい5員不飽和複素環基 [当該環中の複素原子が、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。当該環は、テトラメチレン基により置換されてよい。当該置換基は、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基及び置換されてよいカルバモイル基 [当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基 {当該置換基は、水酸基及びジ ( $C_1 \sim C_3$ アルキル) アミノ基からなる群から選ばれる。} である。] からなる群から選ばれる。] であり、
- また更により好適には、
- (4 a)  $R^1$ が、水素原子であり、
- (4 b)  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、3-ピリジル基、メトキシ基又はアセトキシ基であり、
- (4 c)  $R^6$ が、水素原子であり、
- (4 d)  $R^7$ 及び $R^8$ が、共に水素原子であり、
- (4 e) .....が、二重結合であり、
- (4 f) Arが、置換されてよいフェニル基 [当該置換基は、臭素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_2$ アルキル基 (当該置換基は、フッ素原子又は $C_2 \sim C_3$ アルコキシカルボニル基である。)、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_3$ アルコキシカルボニル基、置換されてよいカルバモイル基 {当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基 (当該置換基は、フェニル基、ジメチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基及びピペリジノ基からなる群から選ばれる。) 及び水酸基からなる群から選ばれる。}、フェニル基、置換されてよいピリジル基若しくはピラゾリル基 {当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_3$ アルキル基 (当該置換基は、フッ素原子である。) である。}、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基 (当該置換基は、フッ素原子、ピペリジノ基、ジメチルアミノ基及びジイソプロピルアミノ基からなる群から選ばれる。)、スルファモイル基及び置換されてよいアミノ基 (当該置換基は、 $t$ -ブトキシカルボニル基である。) からなる群から選ばれる。] 又は置換されてよいテト

ラヒドロベンゾチエニル基若しくはイミダゾリル基〔当該置換基は、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_3$ アルコキシカルボニル基及び置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_2$ アルキル基（当該置換基は、水酸基、ジメチルアミノ基及びジイソプロピルアミノ基からなる群から選ばれる。）である。〕からなる群から選ばれる。〕であり、

特に好適には、

(5 a)  $R^1$ が、水素原子であり、

(5 b)  $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^5$ がメチル基かつ $R^4$ がアセトキシ基； $R^2$ 及び $R^5$ が水素原子かつ $R^3$ 及び $R^4$ がメトキシ基；又は、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^5$ が水素原子かつ $R^4$ が塩素原子であり、

(5 c)  $R^6$ が、水素原子であり、

(5 d)  $R^7$ 及び $R^8$ が、共に水素原子であり、

(5 e) ……が、二重結合であり、

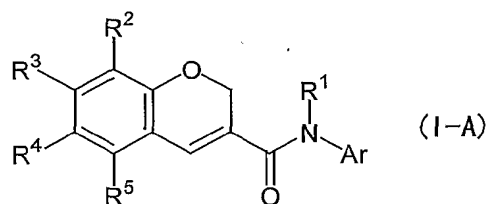
(5 f) Arが、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、メチル基、エトキシカルボニルメチル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、4-フェニルブチルカルバモイル基、2-ジメチルアミノエチルカルバモイル基、2-ジイソプロピルアミノエチルカルバモイル基、2-ピペリジノエチルカルバモイル基、3, 5-ビストリフルオロメチルー1-ピラゾリル基、水酸基、メトキシ基、2-ピペリジノエトキシ基、2-ジイソプロピルアミノエトキシ基及びビス-tert-ブトキシカルボニルアミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基である。）であり、

最も好適には、

(6) 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチルー2H-クロメン-3-カルボン酸（3-メチルカルバモイルフェニル）アミド又は6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチルー2H-クロメン-3-カルボン酸〔3-（2-ジイソプロピルアミノエトキシ）-4-メトキシフェニル〕アミドである。

下記表1～4に、本発明の例示化合物を挙げるが、本発明はこれらに限定されない。

(表 1)



5	化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Ar
	1-1	H	H	H	H	H	Ph
	1-2	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-3	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
10	1-4	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et
	1-5	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Bu
	1-6	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Ph
	1-7	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Bn
	1-8	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> H
15	1-9	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> Me
	1-10	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> H
	1-11	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> Me
	1-12	H	Me	Me	AcO	Me	Ph
	1-13	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
20	1-14	Me	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-15	Et	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-16	Ac	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-17	MeSO <sub>2</sub>	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-18	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-F
25	1-19	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Cl
	1-20	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Br

	1-21	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-OH
	1-22	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Ph
	1-23	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(2-pyr)
	1-24	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(3-pyr)
5	1-25	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(4-pyr)
	1-26	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-F
	1-27	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-Cl
	1-28	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-Br
	1-29	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-OH
10	1-30	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(b-1)
	1-31	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(b-2)
	1-32	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-O-cycpen
	1-33	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-Ph
	1-34	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(2-pyr)
15	1-35	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(3-pyr)
	1-36	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(4-pyr)
	1-37	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-F
	1-38	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-Cl
	1-39	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-Br
20	1-40	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-OH
	1-41	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-Ph
	1-42	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-(2-pyr)
	1-43	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-(3-pyr)
	1-44	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-(4-pyr)
25	1-45	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-F
	1-46	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-Cl
	1-47	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-Br
	1-48	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-OH
	1-49	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-Ph

	1-50	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-(2-pyr)
	1-51	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-(3-pyr)
	1-52	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-(4-pyr)
	1-53	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H-2-CO <sub>2</sub> H-4, 5, 6-tri-OMe
5	1-54	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-55	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-3-F
	1-56	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-3-Cl
	1-57	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-3-Br
	1-58	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-3-OH
10	1-59	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-3-Ph
	1-60	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-3-(2-pyr)
	1-61	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-3-(3-pyr)
	1-62	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-3-(4-pyr)
	1-63	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4-F
15	1-64	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4-Cl
	1-65	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4-Br
	1-66	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4-OH
	1-67	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4-Ph
	1-68	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4-(2-pyr)
20	1-69	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4-(3-pyr)
	1-70	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4-(4-pyr)
	1-71	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-5-F
	1-72	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-5-Cl
	1-73	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-5-Br
25	1-74	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H-2-CO <sub>2</sub> Me-4, 5, 6-tri-OMe
	1-75	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2, 5-di-CO <sub>2</sub> Me
	1-76	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-5-OH
	1-77	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-5-Ph
	1-78	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-5-(2-pyr)

	1-79	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-5-(3-pyr)
	1-80	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-5-(4-pyr)
	1-81	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-6-F
	1-82	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-6-Cl
5	1-83	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-6-Br
	1-84	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-6-OH
	1-85	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-6-Ph
	1-86	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-6-(2-pyr)
	1-87	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-6-(3-pyr)
10	1-88	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-6-(4-pyr)
	1-89	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4, 5-di-OMe
	1-90	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et
	1-91	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et-4-OH
	1-92	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et-4-(b-1)
15	1-93	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et-4-(b-2)
	1-94	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et-4-O-cycpen
	1-95	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Bu
	1-96	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Ph
	1-97	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Bn
20	1-98	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CONH <sub>2</sub>
	1-99	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CONHMe
	1-100	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(b-3)
	1-101	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(b-4)
	1-102	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(b-5)
25	1-103	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(b-6)
	1-104	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(b-7)
	1-105	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-SO <sub>3</sub> H
	1-106	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> H
	1-107	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> Me

	1-108	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> Et
	1-109	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CONHMe
	1-110	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	1-111	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
5	1-112	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> H
	1-113	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> Me
	1-114	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> Et
	1-115	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CONH <sub>2</sub>
	1-116	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
10	1-117	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	1-118	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3-OH-4-OMe
	1-119	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3-(b-1)-4-OMe
	1-120	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3-(b-2)-4-OMe
	1-121	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3-O-cycpen-4-OMe
15	1-122	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3, 4-di-OMe
	1-123	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -3, 4, 5-tri-OMe
	1-124	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3, 5-di-CF <sub>3</sub>
	1-125	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-(b-8)
	1-126	H	Me	Me	HO	Me	Ph
20	1-127	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-128	Me	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-129	Et	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-130	Ac	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-131	MeSO <sub>2</sub>	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
25	1-132	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-F
	1-133	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Cl
	1-134	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Br
	1-135	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-OH
	1-136	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Ph



	1-137	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(2-pyr)
	1-138	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(3-pyr)
	1-139	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(4-pyr)
	1-140	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-F
5	1-141	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-Cl
	1-142	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-Br
	1-143	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-OH
	1-144	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(b-1)
	1-145	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(b-2)
10	1-146	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-O-cycpen
	1-147	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-Ph
	1-148	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(2-pyr)
	1-149	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(3-pyr)
	1-150	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(4-pyr)
15	1-151	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-F
	1-152	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-Cl
	1-153	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-Br
	1-154	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-OH
	1-155	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2, 5-di-CO <sub>2</sub> H
20	1-156	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-Ph
	1-157	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-(2-pyr)
	1-158	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-(3-pyr)
	1-159	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-(4-pyr)
	1-160	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-F
25	1-161	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-Cl
	1-162	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-Br
	1-163	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-OH
	1-164	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-Ph
	1-165	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-(2-pyr)

	1-166	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-(3-pyr)
	1-167	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-(4-pyr)
	1-168	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4, 5-di-OMe
	1-169	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H-2-CO <sub>2</sub> H-4, 5, 6-tri-OMe
5	1-170	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-171	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et
	1-172	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> H
	1-173	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> Me
	1-174	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> Et
10	1-175	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-(b-3)
	1-176	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> H
	1-177	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> Me
	1-178	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> Et
	1-179	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-(b-3)
15	1-180	H	H	MeO	MeO	H	Ph
	1-181	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-182	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-F
	1-183	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Cl
	1-184	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Br
20	1-185	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-OH
	1-186	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Ph
	1-187	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(2-pyr)
	1-188	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(3-pyr)
	1-189	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(4-pyr)
25	1-190	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-F
	1-191	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-Cl
	1-192	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-Br
	1-193	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-OH
	1-194	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(b-1)

	1-195	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(b-2)
	1-196	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-0-cycpen
	1-197	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-Ph
	1-198	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(2-pyr)
5	1-199	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(3-pyr)
	1-200	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(4-pyr)
	1-201	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-F
	1-202	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-Cl
	1-203	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-Br
10	1-204	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-OH
	1-205	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-Ph
	1-206	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-(2-pyr)
	1-207	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-(3-pyr)
	1-208	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-(4-pyr)
15	1-209	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-F
	1-210	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-Cl
	1-211	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-Br
	1-212	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-OH
	1-213	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-Ph
20	1-214	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-(2-pyr)
	1-215	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-(3-pyr)
	1-216	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-(4-pyr)
	1-217	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-218	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et
25	1-219	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Bu
	1-220	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Ph
	1-221	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Bn
	1-222	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> H
	1-223	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> Me

	1-224	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> Et
	1-225	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CONH <sub>2</sub>
	1-226	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CONHMe
	1-227	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-(b-3)
5	1-228	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-(b-4)
	1-229	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-(b-9)
	1-230	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-(b-10)
	1-231	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-(b-5)
	1-232	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
10	1-233	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	1-234	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> H
	1-235	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> Me
	1-236	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> Et
	1-237	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
15	1-238	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	1-239	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3-(b-2)-4-OMe
	1-240	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-(b-8)
	1-241	H	MeO	H	H	H	Ph
	1-242	H	MeO	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
20	1-243	H	MeO	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-244	H	MeO	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	1-245	H	MeO	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	1-246	H	MeO	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	1-247	H	MeO	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
25	1-248	H	H	H	F	H	Ph
	1-249	H	H	H	F	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-250	H	H	H	F	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-251	H	H	H	F	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	1-252	H	H	H	F	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et

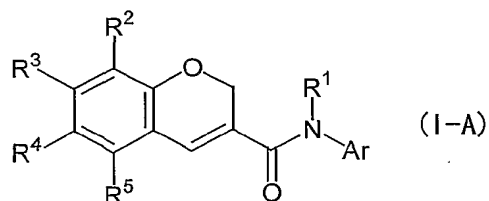
	1-253	H	H	H	F	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	1-254	H	H	H	F	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	1-255	H	H	H	F	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-(b-8)
	1-256	H	H	H	Cl	H	Ph
5	1-257	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-258	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-259	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	1-260	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	1-261	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
10	1-262	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	1-263	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-(b-8)
	1-264	H	H	H	MeO	H	Ph
	1-265	H	H	H	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-266	H	H	H	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
15	1-267	H	H	H	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	1-268	H	H	H	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	1-269	H	H	H	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	1-270	H	H	H	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	1-271	H	H	t-Bu	HO	H	Ph
20	1-272	H	H	t-Bu	HO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-273	H	H	t-Bu	HO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-274	H	H	t-Bu	AcO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-275	H	H	t-Bu	AcO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-276	H	H	t-Bu	HO	t-Bu	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
25	1-277	H	H	t-Bu	HO	t-Bu	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-278	H	H	t-Bu	AcO	t-Bu	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-279	H	H	t-Bu	AcO	t-Bu	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-280	H	H	t-Bu	AcO	t-Bu	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	1-281	H	H	t-Bu	AcO	t-Bu	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et

	1-282	H	H	t-Bu	AcO	t-Bu	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	1-283	H	H	t-Bu	AcO	t-Bu	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	1-284	H	H	t-Bu	AcO	t-Bu	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	1-285	H	H	t-Bu	AcO	t-Bu	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
5	1-286	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3-(b-2)-4-OMe
	1-287	Me	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-288	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et-4-(b-16)
	1-289	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et-6-OH
	1-290	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CONHEt
10	1-291	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CONHBu
	1-292	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CONHHx
	1-293	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CONHBn
	1-294	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-(b-7)
	1-295	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-(b-4)
15	1-296	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CONHPh
	1-297	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CONH(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Cl)
	1-298	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CONHOH
	1-299	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CONHO(2-thp)
	1-300	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-Ac
20	1-301	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-COPh
	1-302	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-Me
	1-303	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CF <sub>3</sub>
	1-304	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	1-305	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-OH
25	1-306	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-OH
	1-307	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-OMe
	1-308	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-OEt
	1-309	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-OCF <sub>3</sub>
	1-310	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-OiPen

	1-311	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OPh
	1-312	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-O (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> Et)
	1-313	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-OPh
	1-314	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-SH
5	1-315	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
	1-316	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-Br
	1-317	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-Ph
	1-318	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(5-tez)
	1-319	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(2-pyr)
10	1-320	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(3-pyr)
	1-321	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(4-pyr)
	1-322	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(2-Bimid)
	1-323	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(1-pip)
	1-324	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(4-mor)
15	1-325	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-(4-mor)
	1-326	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-NH <sub>2</sub>
	1-327	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-NHAc
	1-328	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-NHCOPh
	1-329	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-NHCO (2-pyr)
20	1-330	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-NHCO (4-pyr)
	1-331	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-NHCO <sub>2</sub> t-Bu
	1-332	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-N (CO <sub>2</sub> t-Bu) <sub>2</sub>
	1-333	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-NHCONHEt
	1-334	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-NHCONHPh
25	1-335	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-NHCSNHPH
	1-336	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-(b-16)-4-OMe
	1-337	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(b-16)
	1-338	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Na-4-(3-pyr)
	1-339	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H

	1-340	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(b-2)
	1-341	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et-4-(b-2)
	1-342	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-O (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> H)
	1-343	H	H	MeO	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
5	1-344	H	H	MeO	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-345	H	H	BnO	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-346	H	H	BnO	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-347	H	H	H	Me	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-348	H	H	H	Me	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
10	1-349	H	H	H	t-Bu	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-350	H	H	H	t-Bu	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-351	H	H	H	Ph	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-352	H	H	H	Ph	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-353	H	H	H	F <sub>3</sub> CO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
15	1-354	H	H	H	F <sub>3</sub> CO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-355	H	H	H	3-pyr	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-356	H	H	H	3-pyr	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	1-357	H	H	H	H	MeO	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	1-358	H	H	H	H	MeO	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
20	1-359	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3-(b-16)-4-OMe

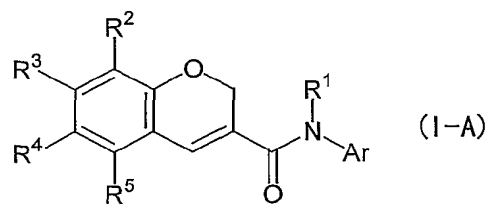
(表 2)





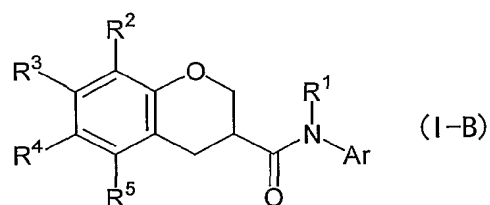
	2-1	H	Me	Me	AcO	Me	2-pyr
	2-2	H	Me	Me	AcO	Me	3-pyr
	2-3	H	Me	Me	AcO	Me	4-pyr
5	2-4	H	Me	Me	AcO	Me	6-CO <sub>2</sub> H-2-pyr
	2-5	H	Me	Me	AcO	Me	2-CO <sub>2</sub> H-3-pyr
	2-6	H	Me	Me	AcO	Me	6-CO <sub>2</sub> H-3-pyr
	2-7	H	Me	Me	AcO	Me	2-CO <sub>2</sub> H-4-pyr
	2-8	H	Me	Me	AcO	Me	4-CO <sub>2</sub> H-3-pyridazinyl
10	2-9	H	Me	Me	AcO	Me	3-CO <sub>2</sub> H-2-pyrazinyl
	2-10	H	Me	Me	AcO	Me	3-CO <sub>2</sub> Me-2-pyrazinyl
	2-11	H	Me	Me	AcO	Me	4-CO <sub>2</sub> Et-3-pyra
	2-12	H	Me	Me	AcO	Me	5-CO <sub>2</sub> H-4-imidazolyl
	2-13	H	Me	Me	AcO	Me	5-CO <sub>2</sub> t-Bu-4-imidazolyl
15	2-14	H	Me	Me	AcO	Me	5-(b-3)-4-imidazolyl
	2-15	H	Me	Me	AcO	Me	5-(b-4)-4-imidazolyl
	2-16	H	Me	Me	AcO	Me	(b-11)
	2-17	H	Me	Me	AcO	Me	(b-12)
	2-18	H	Me	Me	AcO	Me	2-thiazolyl
20	2-19	H	Me	Me	AcO	Me	2-Me-4-quinolyl
	2-20	H	H	MeO	MeO	H	2-Me-4-quinolyl

(表 3)



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Ar
3-1	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> H)=CH- (b-13) }
3-2	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> H)=CH- (b-14) }
5 3-3	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> H)=CH- (b-15) }
3-4	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> Et)=CH- (b-13) }
3-5	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> Et)=CH- (b-14) }
3-6	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> Et)=CH- (b-15) }
3-7	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> H)=CH- (b-13) }
10 3-8	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> H)=CH- (b-14) }
3-9	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> H)=CH- (b-15) }
3-10	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> Et)=CH- (b-13) }
3-11	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> Et)=CH- (b-14) }
3-12	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> Et)=CH- (b-15) }
15 3-13	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> H)=CH- (b-13) }
3-14	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> H)=CH- (b-14) }
3-15	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> H)=CH- (b-15) }
3-16	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> Et)=CH- (b-13) }
3-17	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> Et)=CH- (b-14) }
20 3-18	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> Et)=CH- (b-15) }
3-19	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> H)=CH- (b-13) }
3-20	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> H)=CH- (b-14) }
3-21	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> H)=CH- (b-15) }
3-22	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> Et)=CH- (b-13) }
25 3-23	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> Et)=CH- (b-14) }
3-24	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4- {C(CO <sub>2</sub> Et)=CH- (b-15) }

(表 4)



	化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Ar
5	4-1	H	H	H	H	H	Ph
	4-2	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	4-3	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	4-4	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et
	4-5	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Bu
10	4-6	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Ph
	4-7	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Bn
	4-8	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> H
	4-9	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> Me
	4-10	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> H
15	4-11	H	H	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> Me
	4-12	H	Me	Me	AcO	Me	Ph
	4-13	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	4-14	Me	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	4-15	Et	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
20	4-16	Ac	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	4-17	MeSO <sub>2</sub>	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	4-18	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-F
	4-19	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Cl
	4-20	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Br
25	4-21	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-OH
	4-22	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Ph

	4-23	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(2-pyr)
	4-24	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(3-pyr)
	4-25	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(4-pyr)
	4-26	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-F
5	4-27	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-Cl
	4-28	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-Br
	4-29	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-OH
	4-30	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(b-1)
	4-31	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(b-2)
10	4-32	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-O-cycpen
	4-33	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-Ph
	4-34	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(2-pyr)
	4-35	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(3-pyr)
	4-36	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(4-pyr)
15	4-37	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-F
	4-38	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-Cl
	4-39	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-Br
	4-40	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-OH
	4-41	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-Ph
20	4-42	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-(2-pyr)
	4-43	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-(3-pyr)
	4-44	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-(4-pyr)
	4-45	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-F
	4-46	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-Cl
25	4-47	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-Br
	4-48	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-OH
	4-49	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-Ph
	4-50	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-(2-pyr)
	4-51	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-(3-pyr)

	4-52	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-(4-pyr)
	4-53	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H-2-CO <sub>2</sub> H-4, 5, 6-tri-OMe
	4-54	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	4-55	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-3-F
5	4-56	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-3-Cl
	4-57	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-3-Br
	4-58	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-3-OH
	4-59	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-3-Ph
	4-60	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-3-(2-pyr)
10	4-61	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-3-(3-pyr)
	4-62	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-3-(4-pyr)
	4-63	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4-F
	4-64	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4-Cl
	4-65	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4-Br
15	4-66	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4-OH
	4-67	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4-Ph
	4-68	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4-(2-pyr)
	4-69	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4-(3-pyr)
	4-70	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4-(4-pyr)
20	4-71	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-5-F
	4-72	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-5-Cl
	4-73	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-5-Br
	4-74	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H-2-CO <sub>2</sub> Me-4, 5, 6-tri-OMe
	4-75	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2, 5-di-CO <sub>2</sub> Me
25	4-76	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-5-OH
	4-77	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-5-Ph
	4-78	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-5-(2-pyr)
	4-79	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-5-(3-pyr)
	4-80	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-5-(4-pyr)

	4-81	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-6-F
	4-82	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-6-Cl
	4-83	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-6-Br
	4-84	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-6-OH
5	4-85	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-6-Ph
	4-86	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-6-(2-pyr)
	4-87	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-6-(3-pyr)
	4-88	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-6-(4-pyr)
	4-89	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me-4, 5-di-OMe
10	4-90	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et
	4-91	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et-4-OH
	4-92	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et-4-(b-1)
	4-93	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et-4-(b-2)
	4-94	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et-4-O-cycpen
15	4-95	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Bu
	4-96	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Ph
	4-97	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Bn
	4-98	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CONH <sub>2</sub>
	4-99	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CONHMe
20	4-100	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(b-3)
	4-101	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(b-4)
	4-102	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(b-5)
	4-103	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(b-6)
	4-104	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-(b-7)
25	4-105	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-SO <sub>3</sub> H
	4-106	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> H
	4-107	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> Me
	4-108	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> Et
	4-109	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CONHMe

	4-110	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	4-111	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	4-112	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> H
	4-113	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> Me
5	4-114	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> Et
	4-115	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CONH <sub>2</sub>
	4-116	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	4-117	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	4-118	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3-OH-4-OMe
10	4-119	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3-(b-1)-4-OMe
	4-120	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3-(b-2)-4-OMe
	4-121	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3-O-cycpen-4-OMe
	4-122	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3, 4-di-OMe
	4-123	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -3, 4, 5-tri-OMe
15	4-124	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3, 5-di-CF <sub>3</sub>
	4-125	H	Me	Me	AcO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-(b-8)
	4-126	H	Me	Me	HO	Me	Ph
	4-127	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	4-128	Me	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
20	4-129	Et	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	4-130	Ac	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	4-131	MeSO <sub>2</sub>	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	4-132	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-F
	4-133	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Cl
25	4-134	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Br
	4-135	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-OH
	4-136	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Ph
	4-137	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(2-pyr)
	4-138	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(3-pyr)

	4-139	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-3-(4-pyr)$
	4-140	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-4-F$
	4-141	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-4-Cl$
	4-142	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-4-Br$
5	4-143	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-4-OH$
	4-144	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-4-(b-1)$
	4-145	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-4-(b-2)$
	4-146	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-4-O-cycpen$
	4-147	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-4-Ph$
10	4-148	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-4-(2-pyr)$
	4-149	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-4-(3-pyr)$
	4-150	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-4-(4-pyr)$
	4-151	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-5-F$
	4-152	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-5-Cl$
15	4-153	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-5-Br$
	4-154	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-5-OH$
	4-155	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2, 5-di-CO_2H$
	4-156	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-5-Ph$
	4-157	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-5-(2-pyr)$
20	4-158	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-5-(3-pyr)$
	4-159	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-5-(4-pyr)$
	4-160	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-6-F$
	4-161	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-6-Cl$
	4-162	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-6-Br$
25	4-163	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-6-OH$
	4-164	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-6-Ph$
	4-165	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-6-(2-pyr)$
	4-166	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-6-(3-pyr)$
	4-167	H	Me	Me	HO	Me	$C_6H_3-2-CO_2H-6-(4-pyr)$



	4-168	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4, 5-di-OMe
	4-169	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H-2-CO <sub>2</sub> H-4, 5, 6-tri-OMe
	4-170	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	4-171	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et
5	4-172	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> H
	4-173	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> Me
	4-174	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> Et
	4-175	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-(b-3)
	4-176	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> H
10	4-177	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> Me
	4-178	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> Et
	4-179	H	Me	Me	HO	Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-(b-3)
	4-180	H	H	MeO	MeO	H	Ph
	4-181	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
15	4-182	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-F
	4-183	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Cl
	4-184	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Br
	4-185	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-OH
	4-186	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-Ph
20	4-187	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(2-pyr)
	4-188	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(3-pyr)
	4-189	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-3-(4-pyr)
	4-190	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-F
	4-191	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-Cl
25	4-192	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-Br
	4-193	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-OH
	4-194	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(b-1)
	4-195	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(b-2)
	4-196	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-O-cycpen

	4-197	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-Ph
	4-198	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(2-pyr)
	4-199	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(3-pyr)
	4-200	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-4-(4-pyr)
5	4-201	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-5-F
	4-202	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-Cl
	4-203	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-Br
	4-204	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-OH
	4-205	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-Ph
10	4-206	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-(2-pyr)
	4-207	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-(3-pyr)
	4-208	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-(4-pyr)
	4-209	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-F
	4-210	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-Cl
15	4-211	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-Br
	4-212	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-OH
	4-213	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-Ph
	4-214	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-(2-pyr)
	4-215	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-(3-pyr)
20	4-216	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-CO <sub>2</sub> H-6-(4-pyr)
	4-217	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	4-218	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Et
	4-219	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Bu
	4-220	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Ph
25	4-221	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Bn
	4-222	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> H
	4-223	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> Me
	4-224	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CO <sub>2</sub> Et
	4-225	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CONH <sub>2</sub>

	4-226	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CONHMe
	4-227	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-(b-3)
	4-228	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-(b-4)
	4-229	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-(b-9)
5	4-230	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-(b-10)
	4-231	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-(b-5)
	4-232	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	4-233	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	4-234	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> H
10	4-235	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> Me
	4-236	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CO <sub>2</sub> Et
	4-237	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	4-238	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	4-239	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3-(b-2)-4-OMe
15	4-240	H	H	MeO	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-(b-8)
	4-241	H	MeO	H	H	H	Ph
	4-242	H	MeO	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	4-243	H	MeO	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	4-244	H	MeO	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
20	4-245	H	MeO	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	4-246	H	MeO	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	4-247	H	MeO	H	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	4-248	H	H	H	F	H	Ph
	4-249	H	H	H	F	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
25	4-250	H	H	H	F	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	4-251	H	H	H	F	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	4-252	H	H	H	F	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	4-253	H	H	H	F	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	4-254	H	H	H	F	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et

	4-255	H	H	H	F	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-(b-8)
	4-256	H	H	H	Cl	H	Ph
	4-257	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	4-258	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
5	4-259	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	4-260	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	4-261	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	4-262	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	4-263	H	H	H	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-(b-8)
10	4-264	H	H	H	MeO	H	Ph
	4-265	H	H	H	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	4-266	H	H	H	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	4-267	H	H	H	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	4-268	H	H	H	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
15	4-269	H	H	H	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
	4-270	H	H	H	MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
	4-271	H	H	t-Bu	HO	H	Ph
	4-272	H	H	t-Bu	HO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	4-273	H	H	t-Bu	HO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
20	4-274	H	H	t-Bu	AcO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	4-275	H	H	t-Bu	AcO	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	4-276	H	H	t-Bu	HO	t-Bu	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
	4-277	H	H	t-Bu	HO	t-Bu	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me
	4-278	H	H	t-Bu	AcO	t-Bu	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> H
25	4-279	H	H	t-Bu	AcO	t-Bu	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-CO <sub>2</sub> Me

尚、上記表において、(b-1)乃至(b-16)は、以下の置換基を示す。

(b-1) :  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$

- (b-2) :  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})_2$   
 (b-3) :  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$   
 (b-4) :  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$   
 (b-5) :  $\text{CO}(4\text{-OH-1-pip})$   
 5 (b-6) :  $\text{CONH}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl})$   
 (b-7) :  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$   
 (b-8) : 3,5-di- $\text{CF}_3$ -1-pyra  
 (b-9) :  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})_2$   
 (b-10) :  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2(1\text{-pip})$   
 10 (b-11) : 3- $\text{CO}_2\text{Et}$ -2-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thienyl)  
 (b-12) : 3- $\text{CO}_2\text{H}$ -2-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thienyl)  
 (b-13) : 4-Cl-1-Me-3-pyra  
 (b-14) : 1-Me-2-pyrro  
 (b-15) : 1-( $\text{C}_6\text{H}_5$ -4-Cl)-2-pyrro  
 15 (b-16) :  $\text{OCH}_2\text{CH}_2(1\text{-pip})$

また、Meはメチル基、Etはエチル基、iPrはイソプロピル基、Buはブチル基、t-Buはtert-ブチル基、iPenはイソペンチル基、Hxはヘキシル基、Acはアセチル基、cycpenはシクロペンチル基、Phはフェニル基、Bnはベンジル基、pyrはピリジル基、pipはピペリジル基、pyraはピラゾリル基、pyrroはピロリル基、morはモルホリノ  
 20 基、thpはテトラヒドロピラニル基、Bimidは1H-ベンツイミダゾリル基、tezは1H-テトラゾリル基、 $\text{C}_6\text{H}_4$ -2- $\text{CO}_2\text{H}$ は2-カルボキシルフェニル基、 $\text{C}_6\text{H}$ -2- $\text{CO}_2\text{H}$ -4,5,6-tri-OMeは2-カルボキシル-4,5,6-トリメトキシフェニル基を示す。

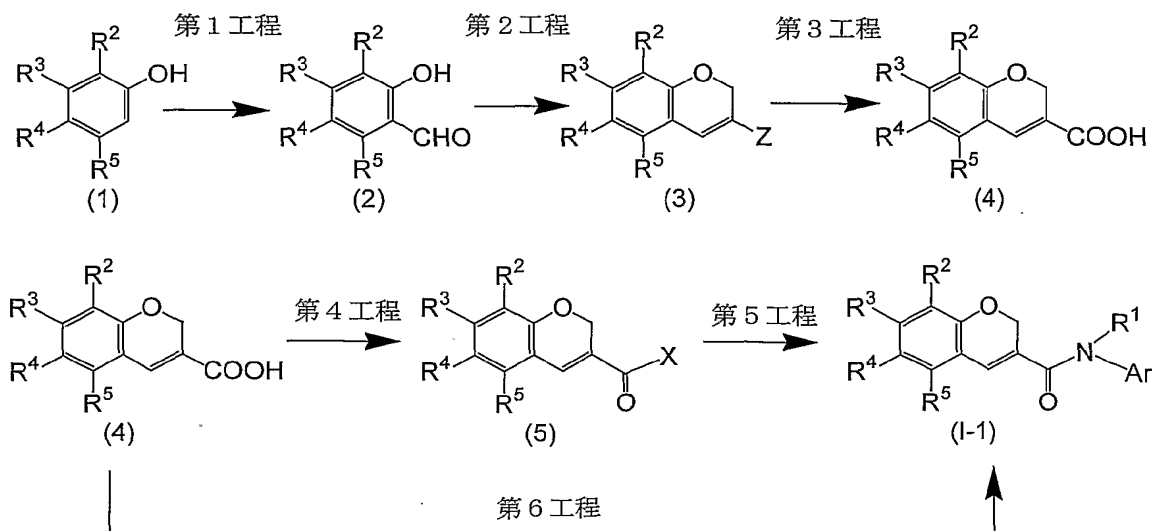
上記表1～4のうち、好適な化合物は、化合物番号1-12、1-37、1-38、1-54、1-67、  
 25 1-69、1-70、1-74、1-91、1-98、1-99、1-100、1-101、1-102、1-103、1-104、1-108、1-109、1-114、1-115、1-120、1-122、1-123、1-125、1-143、1-168、1-175、1-179、1-217、1-224、1-225、1-226、1-228、1-229、1-230、1-231、1-239、1-240、1-243、1-257、1-258、1-262、1-263、1-272、1-273、1-286、1-288、1-289、1-298、1-299、1-301、1-302、1-303、1-304、1-305、1-309、1-314、1-315、1-316、1-317、

- 1-319、1-320、1-321、1-325、1-326、1-331、1-332、1-336、1-348、1-356、2-14、2-15、2-16、2-17又は3-24番の化合物であり、より好適には、化合物番号1-12、1-67、1-91、1-98、1-99、1-101、1-104、1-108、1-109、1-120、1-224、1-225、1-228、1-229、1-230、1-239、1-240、1-257、1-262、1-263、1-286、1-289、1-298、1-302、  
 5 1-303、1-305、1-309、1-315、1-316、1-317、1-319、1-320、1-326、1-331、1-332、1-336、1-348、1-356、2-14、2-15、2-16又は2-17番の化合物であり、更により好適には、化合物番号1-12、1-99、1-101、1-104、1-109、1-120、1-240、1-257、1-263、1-286、1-302、1-305、1-332、1-336、1-348、2-15、2-16又は2-17番の化合物であり、最も好適には、6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸（3-メチルカルバモイルフェニル）アミド（化合物番号1-109番の化合物）又は6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[3-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)-4-メトキシフェニル]アミド（化合物番号1-120番の化合物）である。

- 15 本発明の化合物（I）は以下のA法乃至F法として示す方法を用いて製造することができる。

[A法]

A法は、本発明の化合物（I）のうち、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ が水素原子である式（I-1）で表される化合物を製造する方法であり、下記の反応式によって示される。



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及びArは、前述したものと同意義であり、

Xは、ハロゲン原子を示し、

Zは、シアノ基又はエステル基を示す。

(第1工程)

- 5 本工程は、溶媒中、酸の存在下、式(1)で表されるフェノール誘導体をジクロロメチル $C_1 \sim C_6$ アルキルエーテルと反応させてホルミル化し、式(2)で表される化合物を製造する工程である。

使用されるジクロロメチル $C_1 \sim C_6$ アルキルエーテルは、好適には、ジクロロメチルメチルエーテル又はジクロロメチル $n$ -ブチルエーテルである。

- 10 使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドの  
15 ようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；又は、それらの混合物であり得、好適には、ジクロロメタンである。

使用される酸は、例えば、四塩化チタン、四塩化スズのようなルイス酸であり得る。

- 20 用いられるジクロロメチル $C_1 \sim C_6$ アルキルエーテルの量は、化合物(1)に対し、通常、1乃至10モル当量であり、好適には、1乃至3モル当量である。

反応温度は、原料化合物、反応試薬及び溶媒の種類によって異なるが、通常、冷却下乃至加温下の範囲であり、好適には、 $0^\circ\text{C}$ 乃至 $100^\circ\text{C}$ の範囲である。

- 反応時間は、原料化合物、反応試薬、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、  
25 通常、0.5時間乃至数日間であり、好適には、1時間乃至10時間である。

(第2工程)

本工程は、溶媒の存在下又は非存在下で、塩基の存在下、式(2)で表される化合物をアクリロニトリル又はアクリル酸エステルと反応させて閉環し、式(3)で表されるクロメン化合物を製造する工程である。

使用されるアクリル酸エステルは、例えば、アクリル酸tert-ブチルエステル、アクリル酸エチルエステル及びアクリル酸メチルエステルであり得、好適には、アクリル酸tert-ブチルエステルである。

5 溶媒を使用する場合、使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；又は、それらの混合物であり得、好適には、アクリロニトリルを使用する場合には、溶媒の非存在下であり、アクリル酸エステルを使用する場合には、ジメチルホルムアミドを使用する。

15 使用される塩基は、例えば、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、カリウムt-ブトキシドのような有機塩基類；又は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムのような無機塩基類であり得、好適には、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン又は炭酸カリウムである。

用いられるアクリロニトリル又はアクリル酸エステルの量は、化合物(2)に対し、通常、1乃至20モル当量であり、好適には、1乃至5モル当量である。

20 反応温度は、原料化合物、反応試薬及び溶媒の種類によって異なるが、通常、室温下乃至加温下の範囲であり、好適には、室温下乃至溶媒の還流温度である。

反応時間は、原料化合物、反応試薬、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、通常、0.5時間乃至数日間であり、好適には、1時間乃至50時間である。

### (第3工程)

25 本工程は、溶媒中、酸又は塩基の存在下、式(3)で表される化合物を加水分解し、式(4)で表される化合物を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；



ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1，2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；又は、それらの混合物であり得、好適には、ジオキサンである。

- 5 酸を使用する場合、使用される酸は、例えば、塩酸又は硫酸であり得る。

塩基を使用する場合、使用される塩基は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような無機塩基類であり得、好適には、水酸化ナトリウムである。

反応温度は、原料化合物、反応試薬及び溶媒の種類によって異なるが、通常、冷却下乃至加温下の範囲であり、好適には、0℃乃至溶媒の還流温度である。

- 10 反応時間は、原料化合物、反応試薬、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、通常、0.5時間乃至数日間であり、好適には、1時間乃至10時間である。

(第4工程)

本工程は、溶媒の存在下又は非存在下、必要に応じて触媒を加え、式(4)で表される化合物に、ハロゲン化剤を反応させて、式(5)で表される化合物を製造する工程である。

- 15 溶媒を使用する場合、使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、1，2-ジクロ  
20 ロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；又は、それらの混合物であり得、好適には、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミドであるが、溶媒の非存在下での反応も好ましい。

- 25 使用されるハロゲン化剤は、例えば、オキサクロリド、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リンのような塩素化剤；又は、三臭化リンのような臭素化剤であり得、好適には、塩化チオニル又はオキサクロリドである。

触媒を使用する場合、使用される触媒は、例えば、ジメチルホルムアミドであり得る。

反応温度は、原料化合物、反応試薬及び溶媒の種類によって異なるが、通常、冷

却下乃至加温下の範囲であり、好適には、0℃乃至溶媒の還流温度である。。

反応時間は、原料化合物、反応試薬、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、通常、0.5時間乃至数日間であり、好適には、1時間乃至10時間である。

(第5工程)

- 5 本工程は、溶媒の存在下又は非存在下、塩基の存在下で、式(5)で表される化合物に、式 $R^1ArNH$ で表されるアミン化合物を反応させて、式(I-1)で表される目的化合物を製造する工程である。

- 溶媒を使用する場合、使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、  
10 ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのよう  
なアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチル  
リン酸トリアミドのようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジ  
クロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；又は、それらの混合物であり得、好  
15 適には、テトラヒドロフラン又はジメチルアセトアミドであるが、溶媒の非存在下  
での反応も好ましい。

使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基類；  
又は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムのような無機塩基類で  
あり得、好適には、ピリジン又はトリエチルアミンである。

- 20 用いられるアミン化合物の量は、化合物(5)に対し、通常、0.5乃至5モル  
当量であり、好適には、0.5乃至2モル当量である。

反応温度は、原料化合物、反応試薬及び溶媒の種類によって異なるが、通常、冷  
却下乃至加温下の範囲であり、好適には、0℃乃至溶媒の還流温度である。

- 25 反応時間は、原料化合物、反応試薬、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、  
通常、0.5時間乃至数日間であり、好適には、1時間乃至10時間である。

なお、本工程で使用されるアミン化合物は、市販のものをを用いるか、又は、常法  
(例えば、(1)アリアルハライドを相当するアミンで置換する方法、(2) $R^1$ が水素  
原子でない場合、相当するアリアルアミンを $R^1$ 化する方法及び(3)還元的アミノ化  
による方法等が挙げられる。)により製造することができる。

## (第6工程)

本工程は、化合物(4)より、直接、本願発明の化合物(I-1)を得る工程であり、溶媒中、塩基及び縮合剤の存在下で、式(4)で表される化合物に、式 $R^1Ar$  NHで表されるアミン化合物を反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類；ギ酸エステル、酢酸エチルのようなエステル類；又は、それらの混合物であり得、好適には、テトラヒドロフラン又はジクロロメタンである。

使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基類であり得る。

使用される縮合剤は、例えば、シアノホスホン酸ジエチル、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド又はジシクロヘキシルカルボジイミドであり得る。

用いられるアミン化合物の量は、化合物(4)に対し、通常、0.5乃至5モル当量であり、好適には、0.5乃至2モル当量である。

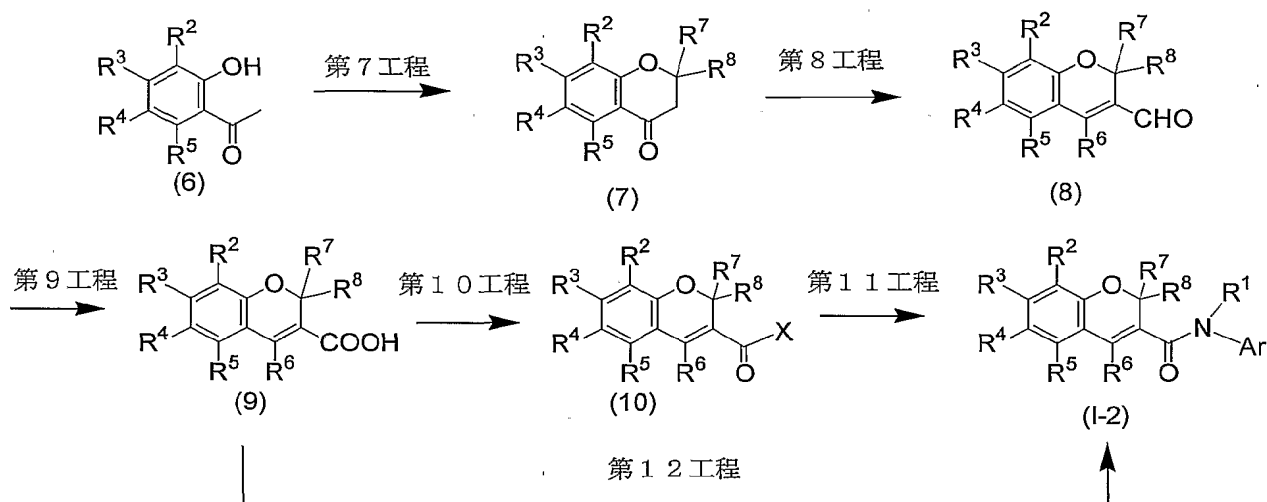
反応温度は、原料化合物、反応試薬及び溶媒の種類によって異なるが、通常、冷却下乃至加温下の範囲であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は、原料化合物、反応試薬、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、通常、0.5時間乃至数日間であり、好適には、1時間乃至10時間である。

なお、本工程で使用されるアミン化合物は、市販のものをを用いるか、又は、常法(例えば、(1)アリールハライドを相当するアミンで置換する方法、(2)  $R^1$ が水素原子でない場合、相当するアリールアミンを  $R^1$ 化する方法及び(3)還元的アミノ化による方法等が挙げられる。)により製造することができる。

## [B法]

B法は、本発明のクロメン化合物（I-2）を製造する方法である。



- 5 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar及びXは、前述したものと同意義である。

## (第7工程)

- 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、式(6)で表される化合物に、式R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>C=Oで表される化合物を反応させて縮合させることにより、式(7)で表される化合物を製造する工程である。

- 使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；又は、それらの混合物であり得る。

- 使用される塩基は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウムのような無機塩基類；又は、ピロリジン、ピペラジン、カリウムトートキシド、ピペリジンのような有機塩基類であり得、好適には、ピロリジン又はピペラジ

ンである。

- 用いられる式 $R^7R^8C=O$ で表される化合物の量は、化合物(6)に対し、通常、0.5乃至5モル当量であり、好適には、0.5乃至2モル当量である。但し、塩基として、ピロリジン又はピペラジンを使用した場合には、式 $R^7R^8C=O$ で表される化合物は、化合物(6)に対し、0.2乃至10モル当量用いることができ、好適には、0.5乃至3モル当量である。

反応温度は、原料化合物、反応試薬及び溶媒の種類によって異なるが、通常、冷却下乃至加温下の範囲であり、好適には、 $0^{\circ}C$ 乃至 $50^{\circ}C$ である。

- 反応時間は、原料化合物、反応試薬、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、通常、0.5時間乃至数日間であり、好適には、1時間乃至10時間である。

#### (第8工程)

本工程は、一般にVilsmeier-Haak反応として知られている反応であり、溶媒中、式(7)で表される化合物をホルミル化することにより、式(8)で表される化合物を製造する工程である。

- 本工程は、例えば、Organic Synthesis, Collective Volume 4, 539 (1963)に記載の方法に準じて行うことができる。

#### (第9工程)

本工程は、溶媒中、式(8)で表される化合物を酸化させることにより、式(9)で表される化合物を製造する工程である。

- 使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブチルアルコールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；又は、それらの混合物であり得、好適には、ジオキサンである。

使用される酸化剤としては、例えば、硝酸銀、亜塩素酸ナトリウム又は亜塩素酸カリウムであり得る。

反応温度は、原料化合物、反応試薬及び溶媒の種類によって異なるが、通常、冷却下乃至加温下の範囲であり、好適には0℃乃至50℃の範囲である。

反応時間は、原料化合物、反応試薬、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、通常0.5時間乃至数日間であり、好適には1時間乃至10時間である。

5 (第10工程)

本工程は、溶媒中、触媒の存在下、式(9)で表される化合物に、ハロゲン化剤を反応させて、式(10)で表される化合物を製造する工程であり、上述の第4工程と同様の方法により達成される。

(第11工程)

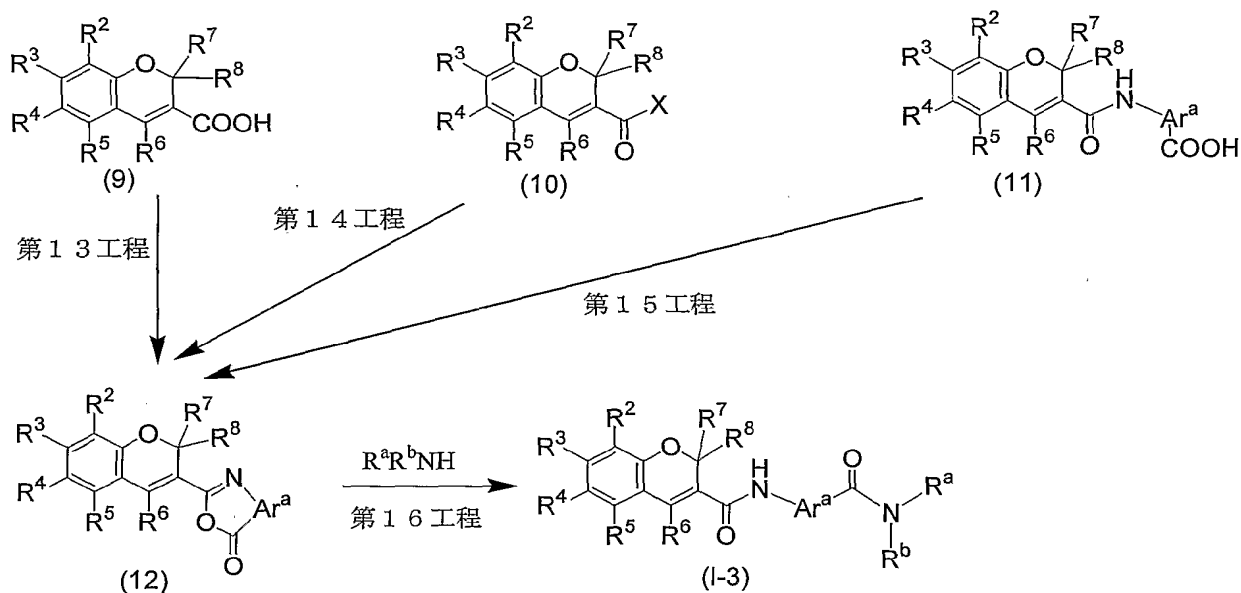
- 10 本工程は、溶媒の存在下又は非存在下、塩基の存在下で、式(10)で表される化合物に、式 $R^1ArNH$ で表される化合物を反応させて、式(I-2)で表される目的化合物を製造する工程であり、上述の第5工程と同様の方法により達成される。

(第12工程)

- 15 本工程は、化合物(9)より、直接、本願発明の化合物(I-2)を得る工程であり、溶媒中、塩基及び縮合剤の存在下で、式(9)で表される化合物に、式 $R^1ArNH$ で表される化合物を反応させることにより達成される。本工程は、上述の第6工程と同様の方法により達成される。

[C法]

- 20 C法は、 $R^1$ が水素原子であり、かつ、Arがアミド基を置換基として有する化合物(I-3)を製造する方法である。



式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及びXは、前述したものと同意義であり、 $Ar^a-COOH$ は、カルボキシル基を置換基として有するAr基を示し、 $R^a$ 及び $R^b$ は、水素原子又は置換基群 $\alpha$ から選ばれた基を示す。

#### 5 (第13工程)

本工程は、式(9)で表される化合物に、式 $H_2N-Ar^a-COOH$ で表される化合物を反応させて閉環させることにより、式(12)で表される化合物を製造する工程である。本工程は、上述の第6工程と同様の方法により達成される。

10 なお、本工程に用いられる式 $H_2N-Ar^a-COOH$ で表される化合物は、市販のものを用いるか、又は、常法(例えば、相当するニトロ化合物を還元してアミノ化合物を製造する方法及び相当するニトリル化合物を加水分解してカルボン酸化合物を製造する方法等が挙げられる。)により製造することができる。

#### (第14工程)

15 本工程は、式(10)で表される化合物に、式 $H_2N-Ar^a-COOH$ で表される化合物を反応させて閉環させることにより、式(12)で表される化合物を製造する工程である。本工程は、上述の第5工程と同様の方法により達成される。

#### (第15工程)

本工程は、溶媒中、縮合剤の存在下、また、必要に応じて塩基の存在下で、Arがカルボキシル基を置換基として有する式(11)で表される化合物を、分子内縮

合反応させて閉環させることにより、式(12)で表される化合物を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；又は、それらの混合物であり得る。

10 塩基を使用する場合、使用される塩基は、例えば、ピリジンであり得る。

使用される縮合剤は、例えば、無水酢酸であり得る。

反応温度は、原料化合物、反応試薬及び溶媒の種類によって異なるが、通常、冷却下乃至加温下の範囲であり、好適には、0℃乃至溶媒の還流温度である。

15 反応時間は、原料化合物、反応試薬、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、通常0.5時間乃至数日間であり、好適には1時間乃至10時間である。

#### (第16工程)

本工程は、溶媒の存在下又は非存在下、塩基の存在下で、式(12)で表される化合物を、式 $R^aR^bNH$ で表されるアミン化合物と反応させてアミド化することにより、式(1-3)で表される化合物を製造する工程である。

20 溶媒を使用する場合、使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；又は、それらの混合物であり得る。

25 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基類であり得る。

用いられるアミン化合物の量は、化合物(12)に対し、通常、1乃至10モル



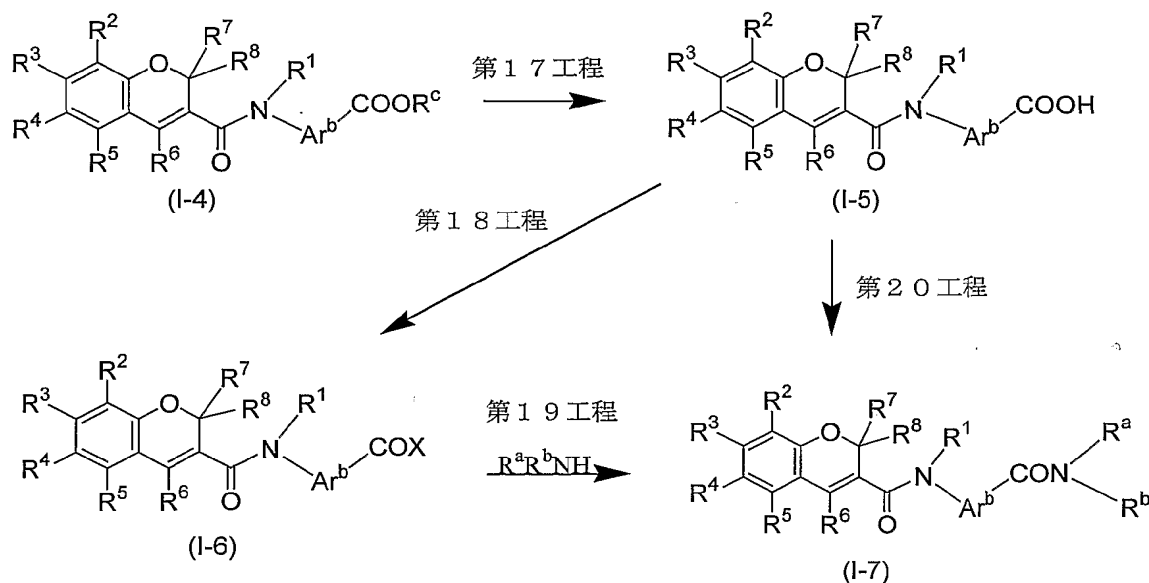
当量であり、好適には、1乃至5モル当量である。

反応温度は、原料化合物、反応試薬及び溶媒の種類によって異なるが、通常、冷却下乃至加温下の範囲であり、好適には0℃乃至溶媒の還流温度である。

反応時間は、原料化合物、反応試薬、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、通常、0.5時間乃至数日間であり、好適には、1時間乃至10時間である。

#### [D法]

D法は、基Ar中にエステル残基を置換基として有する式(I-4)で表される本発明化合物の該エステル残基をカルボン酸に変換して、式(I-5)で表される化合物を得、また、必要に応じてアミドに変換することにより式(I-7)で表される化合物を製造する方法である。



式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、X、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、前述したものと同意義であり、

Ar<sup>b</sup>-COOR<sup>c</sup>は、アルコキシカルボニル基を置換基として有するAr基を示し、  
(第17工程)

本工程は、溶媒中、酸又は塩基の存在下、式(I-4)で表される化合物を加水分解させることにより、式(I-5)で表される化合物を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば

特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドの  
5 ようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1，2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；水；又は、それらの混合物であり得、好適には、メタノール、エタノール、1，4-ジオキサン、アセトン、水又はそれらの混合物である。

酸を使用する場合、使用される酸は、例えば、塩酸又は硫酸であり得る。

塩基を使用する場合、使用される塩基は、例えば、水酸化ナトリウム又は水酸化  
10 カリウムであり得る。

反応温度は、原料化合物、反応試薬及び溶媒の種類によって異なるが、通常、冷却下乃至加温下の範囲であり、好適には、0℃乃至溶媒の還流温度である。

反応時間は、原料化合物、反応試薬、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、通常、0.5時間乃至数日間であり、好適には、1時間乃至10時間である。

15 (第18工程及び第19工程)

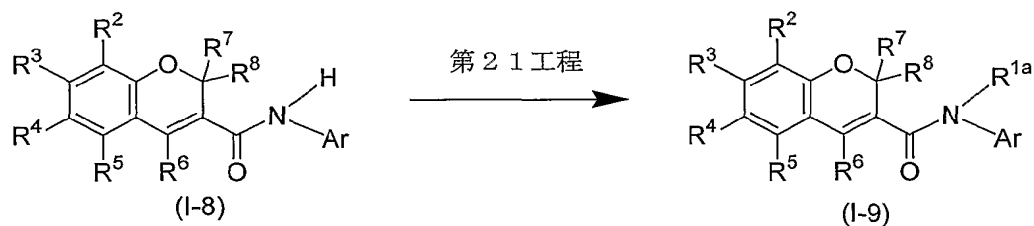
本工程は、式(I-5)で表される化合物に、ハロゲン化剤を反応させて、式(I-6)で表される酸ハロゲン化物を得た後、式 $R^aR^bNH$ で表されるアミン化合物を反応させることにより、式(I-7)で表される化合物を製造する工程である。本工程は、上述の第4工程及び第5工程と同様の方法により達成される。

20 (第20工程)

本工程は、式(I-5)で表される化合物に、式 $R^aR^bNH$ で表される化合物を反応させることにより、式(I-7)で表される化合物を製造する工程である。本工程は、上述の第6工程と同様の方法により達成される。

25 [E法]

E法は、 $R^1$ が水素原子である式(I-8)で表される化合物から、 $R^1$ が水素原子以外の置換基である式(I-9)で表される化合物を製造する方法である。



$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、前述したものと同意義であり、 $R^{1a}$ は、水素原子以外の $R^1$ を示す。

(第21工程)

- 5 本工程は、溶媒中、無機塩基の存在下、式(I-8)で表される化合物に式 $R^{1a}$  Yで表される化合物(Yは、脱離基を示し、例えば、ハロゲン原子、メタンスルホン酸基又はフェニルスルホン酸基であり得る。)を反応させることにより、式(I-9)で表される化合物を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば  
 10 特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドの  
 15 ようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；水；又は、それらの混合物であり得る。

使用される無機塩基は、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムであり得る。

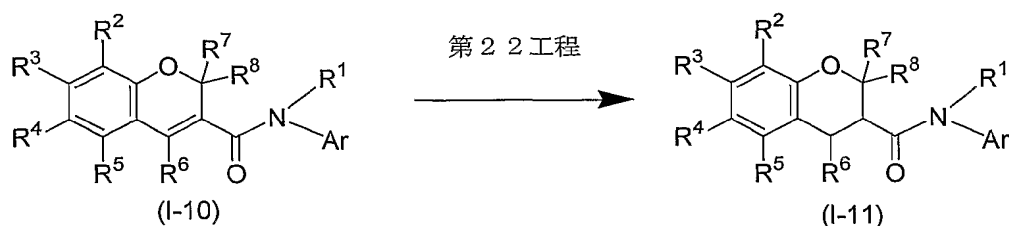
用いられる式 $R^{1a}$ で表される化合物の量は、化合物(I-8)に対し、通常、0.5乃至5モル当量であり、好適には、0.5乃至2モル当量である。

- 20 反応温度は、原料化合物、反応試薬及び溶媒の種類によって異なるが、通常、冷却下乃至加温下の範囲であり、好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至溶媒の還流温度である。

反応時間は、原料化合物、反応試薬、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、通常、0.5時間乃至数日間であり、好適には、1時間乃至10時間である。

25 [F法]

E法は、クロメン化合物を還元してクロマン化合物を製造する方法である。



式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及びArは、前述したものと同意義である。

(第 2 2 工程)

- 5 本工程は、溶媒中、触媒の存在下、式 (I-10) で表される化合物を還元することにより、式 (I-11) で表される化合物を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタンのような炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；  
 10 ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；又は、それらの混合物であり得る。

使用される触媒は、例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、パラジウム黒、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム炭素である。  
 15

反応温度は、原料化合物、反応試薬及び溶媒の種類によって異なるが、通常、冷却下乃至加温下の範囲であり、好適には室温下乃至溶媒の還流温度である。

反応時間は、原料化合物、反応試薬、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、通常、0.5 時間乃至数日間であり、好適には、1 時間乃至1 日間である。

- 20 上記各工程の反応終了後、当該反応の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去することによって得られる。

- 25 本発明の化合物は、優れた血管新生抑制作用を有し、且つ、毒性もないので、糖尿病性網膜症又は網膜症の予防剤及び治療剤として有用である。

本発明の化合物（I）の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口投与又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与を挙げることができ、これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；磷酸水素カルシウムのような磷酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

本発明化合物の使用量は症状、年齢、投与方法等により異なるが、例えば、経口

- 投与の場合には、1回当り、下限として0.1mg/kg 体重（好ましくは、1mg/kg 体重）、  
 上限として、2000mg/kg 体重（好ましくは、500mg/kg 体重）を、静脈内投与の場合には、1回当り、下限として0.01mg/kg 体重（好ましくは、0.1mg/kg 体重）、  
 上限として、500mg/kg 体重（好ましくは、50mg/kg 体重）を1日当り1乃至数回  
 5 症状に応じて投与することが望ましい。

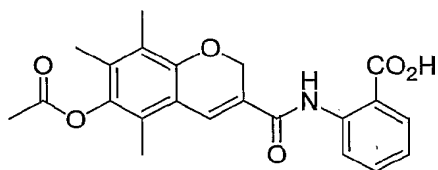
[発明を実施するための最良の形態]

以下、本発明を実施例及び参考例を挙げて更に詳細に説明するが、本発明はこれらに制限されるものではない。

10

(実施例1)

2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸 (化合物番号1-13)



- 15 参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50gの塩化チオニル溶液8mlを室温で1時間攪拌した。反応溶液より溶剤を留去したのち減圧乾燥した。残査をピリジン8mlに溶解し、アントラニル酸0.27gを加えて、室温で2時間攪拌した。反応溶液より溶剤を留去し得られた残査に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を2規定塩酸水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール＝85：15）に付して精製すると、融点250-254℃を有する目的化合物の黄色粉末0.22gが得られた。

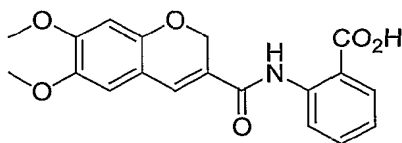
- 25 <sup>1</sup>H-NMRスペクトル（δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>） 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.97 (2H, s), 7.02 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.3-7.4 (1H, m), 7.57

(1H, s), 8.05 (1H, dd, J = 1.2 and 7.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 8.1 Hz)。

(実施例2)

2-[(6,7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息

5 香酸 (化合物番号1-181)



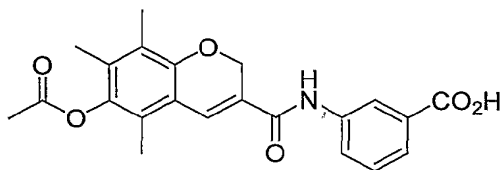
参考例8で得られた6,7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸1.50g、塩化チオニル20ml、アントラニル酸0.96g及びピリジン10mlを用い実施例1に準じて反応させると、融点210-215℃を有する目的化合物の黄褐色粉末0.82gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.72 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.96 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, s), 7.3-7.4 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J = 1.4 and 7.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 8.1 Hz)。

15

(実施例3)

3-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸 (化合物番号1-106)



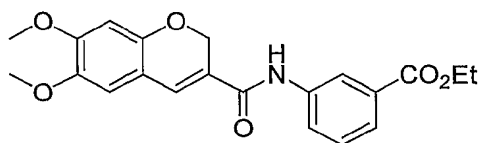
20 参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸700mg、オキサリルクロリド0.24mlのテトラヒドロフラン溶液15mlにジメチルホルムアミド1滴を滴下した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌したのち、反応溶液より溶剤を留去し減圧乾燥した。残査をジメチルホルムアミド12mlに溶解し、3-アミノ安息香酸384mg、トリエチルアミン

0.39 ml のジメチルホルムアミド溶液 5 ml に氷冷下で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し反応溶液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル) に付しさらに n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 より再結晶すると、融点 > 224°C (dec.) を有する目的化合物の黄色粉末 268 mg が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.91 (2H, s), 7.47 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.70 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.29 (1H, s), 10.22 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 4)

3-[(6,7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸エチルエステル (化合物番号1-224)



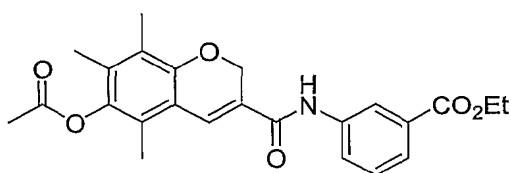
参考例 8 で得られた 6,7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 100 mg、オキサリルクロリド 0.04 ml、ジメチルホルムアミド 1 滴、テトラヒドロフラン 5 ml、3-アミノ安息香酸エチルエステル 0.06 ml 及びトリエチルアミン 0.06 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 132-136°C を有する目的化合物の黄色結晶 105 mg が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.74 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.33 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.92 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.4-7.5 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.34 (1H, t, J = 1.7 Hz) 10.16 (1H, s, 重水の添加で消失)。



## (実施例 5)

3-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸エチルエステル (化合物番号1-108)

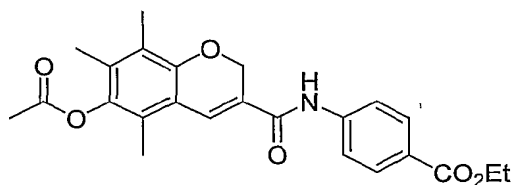


- 5 参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 2.00 g、オキサリルクロリド 0.69 ml、ジメチルホルムアミド 1 滴、テトラヒドロフラン 55 ml、3-アミノ安息香酸エチルエステル 1.18 ml 及びトリエチルアミン 1.10 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 190-191℃を有する目的化合物の淡黄色粉末 2.48 g が得られた。

10

## (実施例 6)

4-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸エチルエステル (化合物番号1-114)

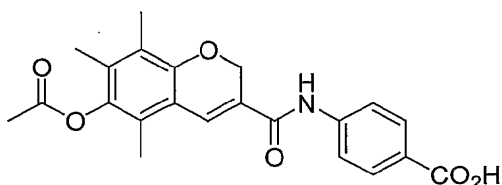


- 15 参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 500 mg、オキサリルクロリド 0.17 ml、ジメチルホルムアミド 1 滴、テトラヒドロフラン 30 ml、4-アミノ安息香酸エチルエステル 330 mg 及びトリエチルアミン 0.28 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 241-243℃を有する目的化合物の淡黄色結晶 491 mg が得られた。

20

## (実施例 7)

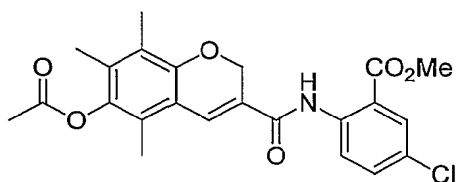
4-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸 (化合物番号1-112)



参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン  
 -3-カルボン酸700mg、オキサリルクロリド0.24ml、テトラヒドロフ  
 ラン15ml、ジメチルホルムアミド15ml、4-アミノ安息香酸38.4mg及  
 5 びトリエチルアミン0.39mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点>2  
 50℃(dec.)を有する目的化合物(4-[(6-アセトキシ-5,7,8-  
 トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸)の淡黄色結晶  
 53mg及び融点>190℃(dec.)を有する目的化合物(6-アセトキシ-  
 5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸-4-アミノ安息香酸  
 10 無水物)の黄色結晶175mgが得られた。

(実施例8)

2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カル  
 ボニル)アミノ]-5-クロロ安息香酸メチルエステル (化合物番号1-64)

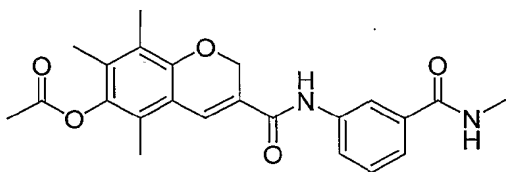


15

参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン  
 -3-カルボン酸500mg、オキサリルクロリド0.17ml、ジメチルホルム  
 アミド1滴、テトラヒドロフラン25ml、2-アミノ-5-クロロ安息香酸メチ  
 ルエステル371mg及びトリエチルアミン0.28mlを用い実施例3に準じて  
 20 反応させると、融点184-192℃を有する目的化合物の黄色粉末391mgが  
 得られた。

(実施例9)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(3-メチルカルバモイルフェニル) アミド (化合物番号1-109)



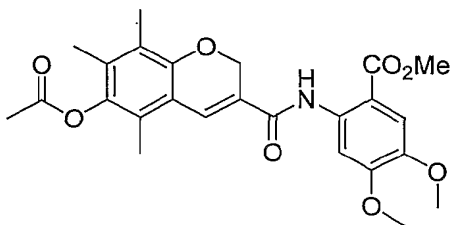
参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸150mg、オキサリクロリド0.05ml、ジメチルホルムアミド4ml、テトラヒドロフラン2ml、3-アミノベンゾイルメチルアミド81mg及びトリエチルアミン0.08mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点217-223℃を有する目的化合物の淡黄色粉末137mgが得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>) 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.79 (3H, d, J = 4.5 Hz), 4.91 (2H, s), 7.42 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.71 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.12 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.42 (1H, q, J = 4.5 Hz), 10.19 (1H, s, 重水の添加で消失)。

15

(実施例10)

2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]-4,5-ジメトキシ安息香酸メチルエステル (化合物番号1-89)



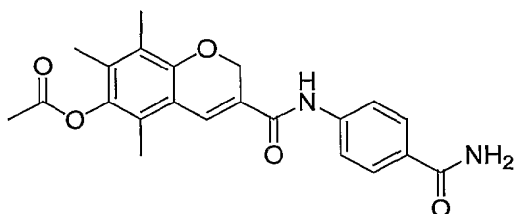
参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸500mg、オキサリクロリド0.17ml、ジメチルホルムアミド1滴、テトラヒドロフラン25ml、2-アミノ-4,5-ジメトキシ安息

20

香酸メチルエステル 384 mg 及びトリエチルアミン 0.28 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 205–207℃を有する目的化合物の黄色粉末 362 mg が得られた。

5 (実施例 11)

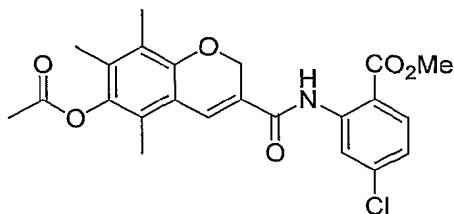
6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(3-カルバモイルフェニル)アミド (化合物番号1-115)



参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 150 mg、オキサリルクロリド 0.05 ml、ジメチルホルムアミド 4 ml、テトラヒドロフラン 2 ml、4-アミノベンズアミド 80 mg 及びトリエチルアミン 0.08 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 239–244℃を有する目的化合物の黄色粉末 39 mg が得られた。

15 (実施例 12)

2-[ (6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ ] -4-クロロ安息香酸メチルエステル (化合物番号1-72)

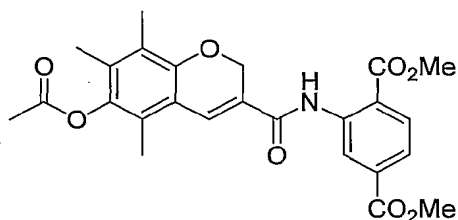


参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 500 mg、オキサリルクロリド 0.17 ml、ジメチルホルムアミド 1 滴、テトラヒドロフラン 25 ml、2-アミノ-4-クロロ安息香酸メチルエステル 371 mg 及びトリエチルアミン 0.28 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 186–189℃を有する目的化合物の淡黄色粉末 297 mg

が得られた。

(実施例 13)

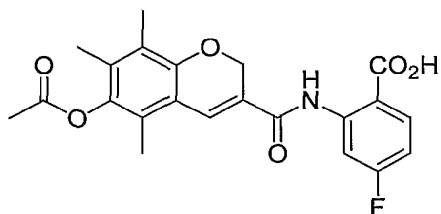
2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カル  
5 ボニル) アミノ] テレフタル酸ジメチルエステル (化合物番号1-75)



参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン  
-3-カルボン酸 500 mg、オキサリルクロリド 0.17 ml、ジメチルホルム  
アミド 1 滴、テトラヒドロフラン 25 ml、アミノテレフタル酸ジメチルエステル  
10 377 mg 及びトリエチルアミン 0.28 ml を用い実施例 3 に準じて反応させ  
ると、融点 246-248°C を有する目的化合物の黄色粉末 513 mg が得られた。

(実施例 14)

2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カル  
15 ボニル) アミノ] -4-フルオロ安息香酸 (化合物番号1-37)



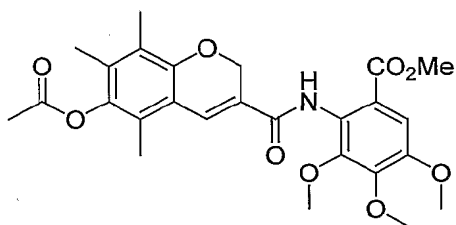
参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン  
-3-カルボン酸 500 mg、オキサリルクロリド 0.17 ml、ジメチルホルム  
アミド 1 滴、テトラヒドロフラン 20 ml、2-アミノ-4-フルオロ安息香酸塩  
20 酸塩 330 mg 及びトリエチルアミン 0.55 ml を用い実施例 3 に準じて反応さ  
せると、融点 > 245°C (dec.) を有する目的化合物の黄色粉末 82 mg が得  
られた。

$^1\text{H}$ -NMRスペクトル ( $\delta$  ppm、 $\text{DMSO}-d_6$ ) 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.96 (2H, s), 7.03 (1H, dt,  $J = 2.6$  and  $8.4$  Hz), 7.56 (1H, s), 8.12 (1H, dd,  $J = 6.8$  and  $8.9$  Hz), 8.44 (1H, dd,  $J = 2.6$  and  $12.1$  Hz), 12.27 (1H, s, 重水の添加で消失)。

5

(実施例 15)

2-[(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]-3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸メチルエステル (化合物番号1-74)



10

参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 500 mg、オキサリルクロリド 0.17 ml、ジメチルホルムアミド 1 滴、テトラヒドロフラン 20 ml、2-アミノ-3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸メチルエステル 439 mg 及びトリエチルアミン 0.28 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点  $182-183^\circ\text{C}$  を有する目的化合物の淡黄色粉末 555 mg が得られた。

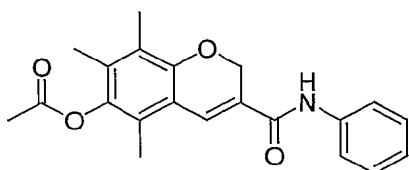
15

$^1\text{H}$ -NMRスペクトル ( $\delta$  ppm、 $\text{DMSO}-d_6$ ) 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.87 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.70 (1H, s), 9.66 (1H, s, 重水の添加で消失)。

20

(実施例 16)

6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸フェニルアミド (化合物番号1-12)

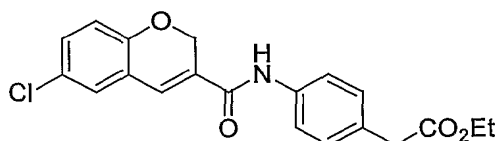


参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸500mg、オキサリルクロリド0.17ml、ジメチルホルムアミド1滴、テトラヒドロフラン18ml、アニリン0.16ml及びトリエチルアミン0.28mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点197-200℃を有する目的化合物の淡黄色粉末376mgが得られた。

(実施例17)

{4-[(6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]フェニル}

10 酢酸エチルエステル (化合物番号1-262)

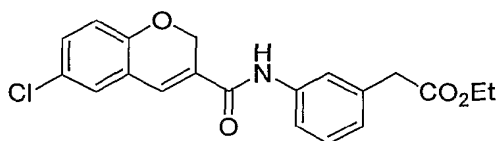


6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸10.0g、オキサリルクロリド4.14ml、ジメチルホルムアミド2滴、テトラヒドロフラン300ml、4-アミノフェニル酢酸エチルエステル塩酸塩10.2g及びトリエチルアミン13.2mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点163-165℃を有する目的化合物の無色結晶17.6gが得られた。

(実施例18)

{3-[(6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]フェニル}

20 酢酸エチルエステル (化合物番号1-260)



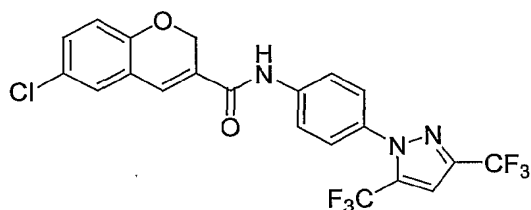
6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸10.0g、オキサリルクロリド

4. 14 ml、ジメチルホルムアミド3滴、テトラヒドロフラン300 ml、3-アミノフェニル酢酸エチルエステル塩酸塩10.2 g及びトリエチルアミン13.2 mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点95-97℃を有する目的化合物の淡褐色結晶12.7 gが得られた。

5

(実施例19)

6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸[4-(3,5-ビストリフルオロメチルピラゾール-1-イル)フェニル]アミド (化合物番号1-263)

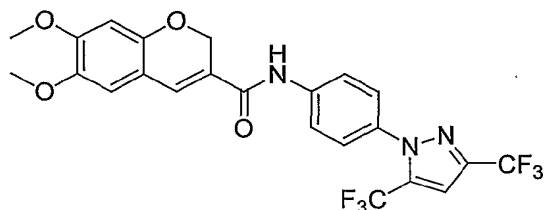


10 6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50 g、オキサリルクロリド0.21 ml、ジメチルホルムアミド2滴、テトラヒドロフラン25 ml、4-(3,5-ビストリフルオロメチルピラゾール-1-イル)フェニルアミン0.70 g及びトリエチルアミン0.33 mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点179-180℃を有する目的化合物の白色結晶1.16 gが得られた。

15

(実施例20)

6,7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸[4-(3,5-ビストリフルオロメチルピラゾール-1-イル)フェニル]アミド (化合物番号1-240)



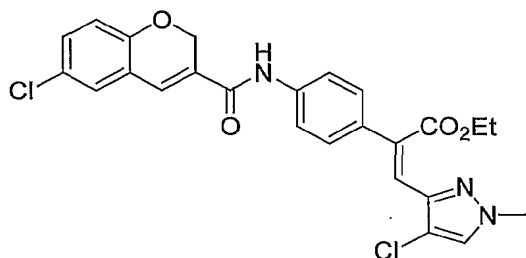
20 参考例8で得られた6,7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50 g、オキサリルクロリド0.18 ml、ジメチルホルムアミド2滴、テトラヒドロフラン25 ml、4-(3,5-ビストリフルオロメチルピラゾール-1-イル)フェニルアミン0.62 g及びトリエチルアミン0.30 mlを用い実施例3



に準じて反応させると、融点180-181℃を有する目的化合物の黄色結晶1.00gが得られた。

(実施例21)

- 5     2- {4- [ (6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] フェニル} - 3- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アクリル酸エチルエステル (化合物番号3-22)

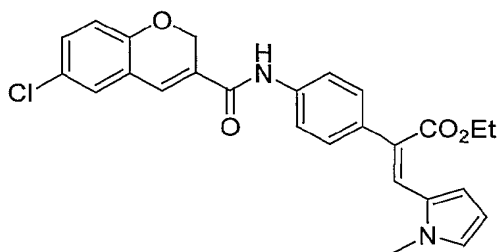


- 10     6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸0.25g、オキサリルクロリド0.10ml、ジメチルホルムアミド1滴、テトラヒドロフラン11ml、参考例13で得られた2- (4-アミノフェニル) - 3- (4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アクリル酸エチルエステル0.37g及びトリエチルアミン0.17mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点220-222℃を有する目的化合物の淡黄色結晶0.39gが得られた。

15

(実施例22)

- 2- {4- [ (6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] フェニル} - 3- (1-メチル-1H-ピロール-2-イル) アクリル酸エチルエステル (化合物番号3-23)



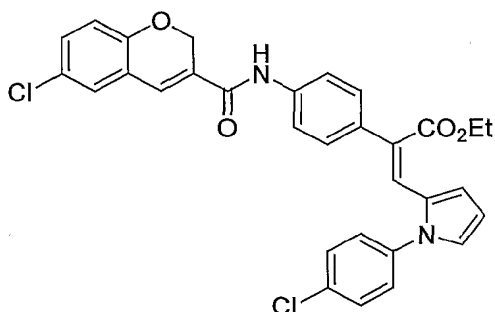
20

6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸0.20g、オキサリルクロリド

0.083 ml、ジメチルホルムアミド1滴、テトラヒドロフラン9 ml、参考例15で得られた2-(4-アミノフェニル)-3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸エチルエステル0.26 g及びトリエチルアミン0.13 mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点191-193℃を有する目的化合物の淡黄色結晶0.39 gが得られた。

(実施例23)

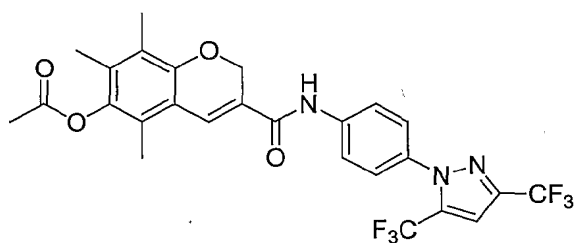
2-{4-[ (6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] フェニル}-3-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]アクリル酸エチルエステル (化合物番号3-24)



6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸0.20 g、オキサリルクロリド0.083 ml、ジメチルホルムアミド1滴、テトラヒドロフラン9 ml、参考例17で得られた2-(4-アミノフェニル)-3-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]アクリル酸エチルエステル0.35 g及びトリエチルアミン0.13 mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点228-229℃を有する目的化合物の淡黄色結晶0.49 gが得られた。

(実施例24)

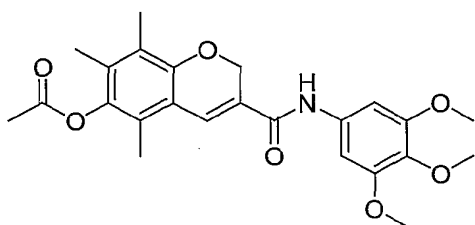
6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[4-(3,5-ビストリフルオロメチルピラゾール-1-イル)フェニル]アミド (化合物番号1-125)



参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.16 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、テトラヒドロフラン 20 ml、4-(3,5-ビストリフルオロメチルピラゾール-1-イル)フェニルアミン 0.53 g 及びトリエチルアミン 0.25 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 171-173℃を有する目的化合物の淡黄色結晶 0.88 g が得られた。

(実施例 25)

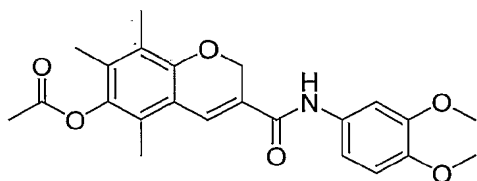
- 10 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミド (化合物番号1-123)



- 15 参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.16 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、テトラヒドロフラン 20 ml、3,4,5-トリメトキシアニリン 0.33 g 及びトリエチルアミン 0.25 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 175-176℃を有する目的化合物の淡黄色結晶 0.80 g が得られた。

(実施例 26)

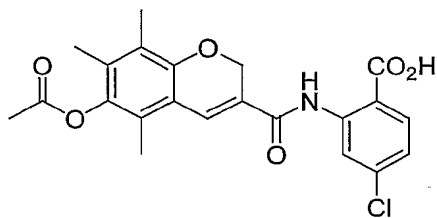
- 20 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(3,4-ジメトキシフェニル)アミド (化合物番号1-122)



参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン  
 -3-カルボン酸 0. 50 g、オキサリルクロリド 0. 16 ml、ジメチルホルム  
 アミド 2 滴、テトラヒドロフラン 5 ml、3, 4-ジメトキシアニリン 0. 28 g  
 5 及びトリエチルアミン 0. 25 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 1  
 69-170℃を有する目的化合物の灰白色結晶 0. 67 g が得られた。

(実施例 27)

2-[(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カル  
 10 ボニル) アミノ]-4-クロロ安息香酸 (化合物番号 1-38)



参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン  
 -3-カルボン酸 500 mg、オキサリルクロリド 0. 17 ml のテトラヒドロフ  
 ラン溶液 5 ml にジメチルホルムアミド 1 滴を滴下した。反応混合物を室温で 1.  
 15 5 時間攪拌したのち、反応溶液より溶剤を留去し減圧乾燥した。残査をテトラヒド  
 ロフラン 6 ml に溶かし、2-アミノ-4-クロロ安息香酸 309 mg のピリジン  
 溶液 5 ml に氷冷下で加えた。反応混合物を室温で 2. 5 時間攪拌し、析出物をろ  
 取した。この析出物をアセトンを用いて再結晶を行うと、融点 > 240℃(d e c.)  
 を有する目的化合物の黄色結晶 57 mg が得られた。

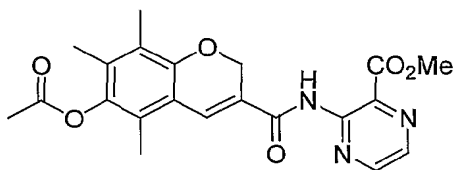
20

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>) 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.12 (3H, s),  
 2.35 (3H, s), 4.96 (2H, s), 7.25 (1H, dd, J = 2.1 and 8.6 Hz), 7.56 (1H, s),  
 8.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.14 (1H, s, 重水の添

加で消失)。

(実施例 28)

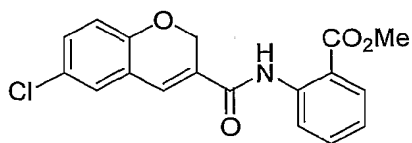
3-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カル  
5 ボニル) アミノ] ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル (化合物番号2-10)



参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン  
-3-カルボン酸 1.0 g、オキサリルクロリド 0.55 g、ジメチルホルムアミ  
ド 1 滴、テトラヒドロフラン 20 ml、3-アミノピラジンを 2-カルボン酸 0.  
10 55 g 及びピリジン 10 ml を用い実施例 27 に準じて反応させると、融点 195  
-198°C を有する目的化合物の淡黄色粉末 0.39 g が得られた。

(実施例 29)

2-[(6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸メチ  
15 ルエステル (化合物番号1-258)



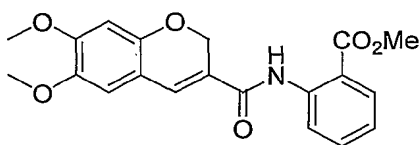
6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸 1.0 g、オキサリルクロリド 0.  
50 ml のテトラヒドロフラン溶液 10 ml にジメチルホルムアミド 1 滴を滴下  
した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌したのち、反応溶液より溶剤を留去し減圧乾  
燥した。残渣をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、2-アミノ安息香酸メチルエ  
20 ステル 0.72 g のジメチルアセトアミド溶液 4 ml に氷冷下で加えた。反応混合  
物を室温で 3.6 時間攪拌した後一夜放置した。反応溶液より溶剤を留去し、得ら  
れた残渣に水及びジイソプロピルエーテルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で  
アルカリ性とし室温で攪拌した。析出した結晶を濾取しジイソプロピルエーテルで

洗浄後乾燥すると融点 137-139℃を有する目的化合物の淡黄色粉末 1.38 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.90 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 8.7 Hz), 7.40 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.66 (1H, m), 7.98 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 8.0 Hz), 8.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.17 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 30)

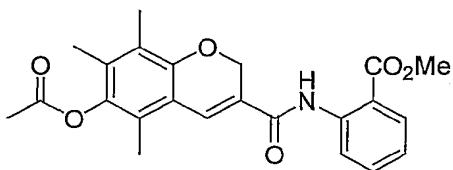
10 2-[(6,7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル (化合物番号1-217)



参考例 8 で得られた 6,7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 10.0 g、オキサリルクロリド 3.7 ml、テトラヒドロフラン 150 ml、ジメチルホルムアミド 3 滴、2-アミノ安息香酸メチルエステル 5.5 ml 及びジメチルアセトアミド 50 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 168-169℃を有する目的化合物の黄色結晶 14.1 g が得られた。

(実施例 31)

20 2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル (化合物番号1-54)

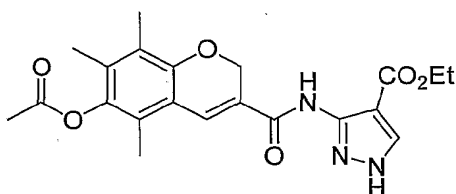


参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 13.0 g、オキサリルクロリド 4.1 ml、テトラヒドロフラ

ン 150 ml、ジメチルホルムアミド 3 滴、2-アミノ-安息香酸メチルエステル 6.1 ml 及びジメチルアセトアミド 50 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 189-190℃を有する目的化合物の黄色結晶 17.5 g が得られた。

5 (実施例 32)

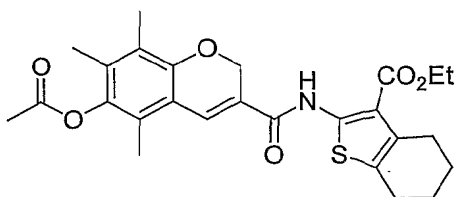
3-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル (化合物番号2-11)



- 10 参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.16 ml、テトラヒドロフラン 10 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、3-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル 0.28 g 及びジメチルアセトアミド 5 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 184-185℃を有する目的化合物の黄色結
- 15 晶 0.73 g が得られた。

(実施例 33)

- 2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ-[b]-チオフェン-3-カルボン酸エチルエステル (化合物番号2-16)
- 20



参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.19 ml、テトラヒドロフ

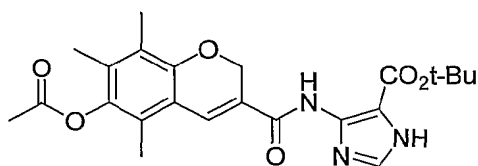
ラン 15 ml、ジメチルアセトアミド 5 ml、テトラヒドロフラン 5 ml 及び 2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ- [b] チオフェン-3-カルボン酸エチルエステル 0.41 g を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 226-228℃ を有する目的化合物の黄色粉末 0.69 g が得られた。

5

(実施例 34)

5- [(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] -3H-イミダゾール-4-カルボン酸 -t-ブチルエステル  
(化合物番号 2-13)

10



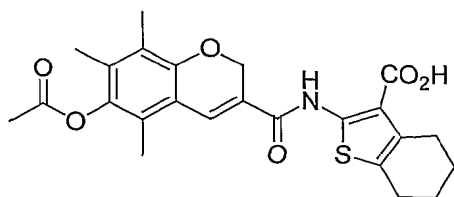
15

参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 5.0 g、オキサリルクロリド 1.89 ml、テトラヒドロフラン 75 ml、ジメチルアセトアミド 75 ml、テトラヒドロフラン 50 ml 及び 5-アミノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 -t-ブチルエステル 3.32 g を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 230-232℃ を有する目的化合物の黄色粉末 6.04 g が得られた。

(実施例 35)

20

2- [(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ- [b] -チオフェン-3-カルボン酸 (化合物番号 2-17)



参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 1.0 g、オキサリルクロリド 0.38 ml、テトラヒドロフラ

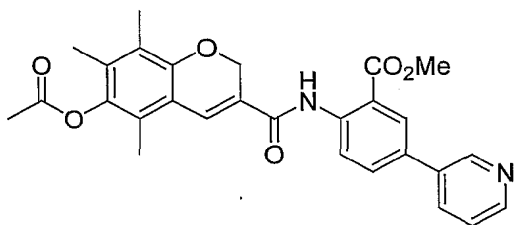


ン15ml、ジメチルアセトアミド15ml、テトラヒドロフラン10ml及び参考例18で得られた2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ-[b]チオフェン-3-カルボン酸0.71gを用い実施例29に準じて反応させると、融点250-254℃を有する目的化合物の黄色粉末1.32gが得られた。

5

(実施例36)

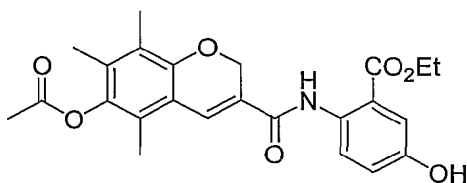
2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-5-(3-ピリジル)安息香酸メチルエステル (化合物番号1-69)



- 10 参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.10g、オキサリルクロリド0.04ml、テトラヒドロフラン1ml、ジメチルアセトアミド1ml、テトラヒドロフラン1ml及び参考例20で得られた2-アミノ-5-(3-ピリジル)安息香酸メチルエステル0.09gを用い実施例29に準じて反応させると、融点204-208℃を有する目的
- 15 化合物の黄色粉末0.13gが得られた。

(実施例37)

2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-5-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル (化合物番号1-91)



20

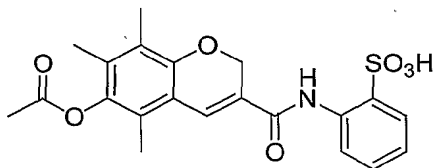
参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50g、オキサリルクロリド0.16ml、テトラヒドロフ

ラン 10 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、参考例 11 で得られた 2-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 0.33 g 及びジメチルアセトアミド 5 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 192-195℃を有する目的化合物の黄色結晶 0.75 g が得られた。

5

(実施例 38)

2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]ベンゼンスルホン酸 (化合物番号1-105)

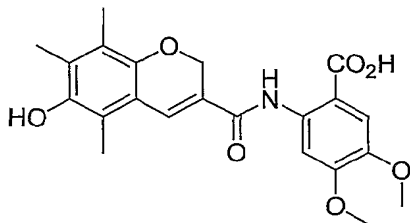


10 参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.16 ml、テトラヒドロフラン 10 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、2-アミノ-ベンゼンスルホン酸 0.28 g 及びジメチルアセトアミド 5 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 277-280℃を有する目的化合物の淡黄色結晶 0.52 g が得られた。

15

(実施例 39)

2-[(6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-4,5-ジメトキシ安息香酸 (化合物番号1-168)

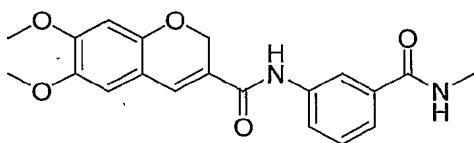


20 実施例 10 で得られた 2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-4,5-ジメトキシ安息香酸メチルエステル 20.0 mg、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 1.7 ml 及びアセトン 4 ml を

用い下記実施例 43 に準じて反応させると、融点  $> 222^{\circ}\text{C}$  (d e c.) を有する目的化合物の黄色粉末 109 mg が得られた。

(実施例 40)

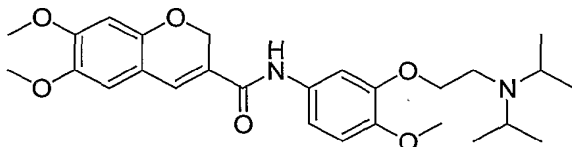
- 5     6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 (3-メチルカルバモイルフェニル) アミド (化合物番号1-226)



- 参考例 8 で得られた 6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.30 g、オキサリルクロリド 0.13 ml、テトラヒドロフラン 3 ml、ジメチル  
10   アセトアミド 3 ml、テトラヒドロフラン 5 ml 及び 3-アミノベンゾイルメチル  
アミド 0.21 g を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点  $105-107^{\circ}\text{C}$   
を有する目的化合物の黄色粉末 0.21 g が得られた。

(実施例 41)

- 15     6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 [3-(2-ジイソプロ  
ピルアミノエトキシ)-4-メトキシフェニル] アミド (化合物番号1-239)



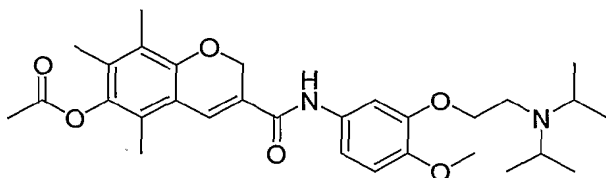
- 参考例 8 で得られた 6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 1.00 g、シアノホスホン酸ジエチル 0.71 ml の無水テトラヒドロフラン溶液 2  
20   0 ml を室温で 1 時間攪拌した。引き続き、3-(2-ジイソプロピルアミノエト  
キシ)-4-メトキシアニリン 1.13 g 及びトリエチルアミン 0.65 ml を加  
え室温で 7 時間攪拌した。反応混合物より減圧下に溶媒を留去し、残渣に水を加え、  
酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾  
燥した。抽出液より酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
25   ィー (酢酸エチル：メタノール = 9 : 1) に付し、融点  $50-56^{\circ}\text{C}$  を有する目的

化合物の黄色アモルファス 0.25 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.99 (12H, d, J = 6.5 Hz), 2.79 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.02 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.80 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.89 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.7 Hz), 7.38 (2H, m), 9.75 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 42)

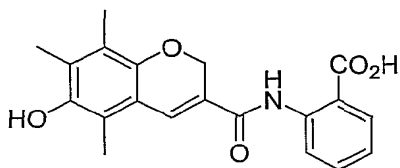
6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[3-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)-4-メトキシフェニル]アミド (化合物番号1-120)



参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、シアノホスホン酸ジエチル 0.30 ml、3-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)-4-メトキシフェニルアミン 0.48 g、トリエチルアミン 0.28 ml、無水テトラヒドロフラン 20 ml を用い実施例 41 に準じて反応させると、融点 123-125℃を有する目的化合物の淡褐色粉末 0.15 g が得られた。

(実施例 43)

2-[ (6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ ] 安息香酸 (化合物番号1-127)

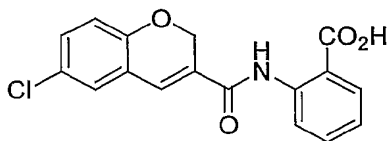


実施例 31 で得られた 2-[(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸メチルエステル 17.0 g、2 規定水酸化カリウム水溶液 150 ml 及びメタノール 100 ml の混合物を 60℃ で 1 時間攪拌した。反応溶液より溶剤を留去し、得られた残査を氷にあげ、塩酸水溶液を用いて中和した。析出した結晶をろ取すると、融点 > 237℃ (dec.) を有する目的化合物の黄色結晶 14.6 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.06 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.24 (3H, s), 4.85 (2H, s), 7.1-7.2 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.6-7.7 (1H, m), 7.92 (1H, s, 重水の添加で消失), 8.04 (1H, dd, J = 1.4 and 7.9 Hz), 8.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 12.05 (1H, s, 重水の添加で消失), 13.88 (1H, br s, 重水の添加で消失)。

(実施例 44)

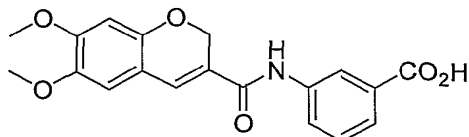
2-[(6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸 (化合物番号 1-257)



実施例 29 で得られた 2-[(6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸メチルエステル 0.95 g、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 9 ml 及びメタノール 9 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点 238-240℃ を有する目的化合物の淡黄色粉末 0.74 g が得られた。

(実施例 45)

3-[(6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸 (化合物番号 1-222)

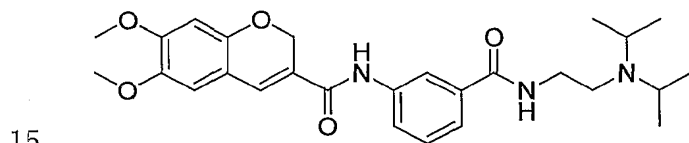


実施例 4 で得られた 3-[(6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボ  
 ニル) アミノ] 安息香酸エチルエステル 97 mg、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.  
 50 ml、メタノール 2 ml 及びアセトニトリル 2 ml を用い実施例 43 に準じて反  
 応させると、融点 > 242°C (dec.) を有する目的化合物の黄色粉末 100 m  
 5 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.74 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.92 (2H, s),  
 6.61 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.45 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.49 (1H, s), 7.64 (1H,  
 d, J = 7.9 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 1.8 and 8.0 Hz), 8.33 (1H, t, J = 1.8 Hz),  
 10 10.11 (1H, s, 重水の添加で消失), 12.98 (1H, br s, 重水の添加で消失)。

(実施例 46)

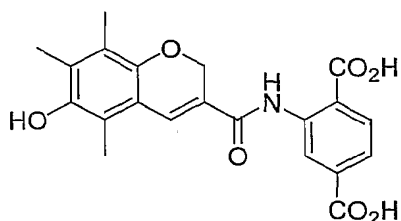
6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 [3-(2-ジイソプロ  
 ピルアミノエチルカルバモイル) フェニル] アミド (化合物番号 1-229)



実施例 45 で得られた 3-[(6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カル  
 ボニル) アミノ] 安息香酸 0.40 g、オキサリルクロリド 0.12 ml、テトラ  
 ヒドロフラン 4 ml、ジメチルアセトアミド 4 ml、テトラヒドロフラン 6 ml 及  
 び N, N-ジイソプロピルエチレンジアミン 0.22 ml を用い実施例 29 に準じ  
 20 て反応させると、R<sub>f</sub> 値 = 0.16 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 酢酸エ  
 チル: エタノール = 4:1) を有する目的化合物の黄色アモルファス 0.37 g が  
 得られた。

(実施例 47)

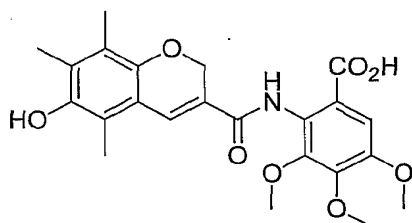
25 2-[(6-ヒドロキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カル  
 ボニル) アミノ] テレフタル酸 (化合物番号 1-155)



実施例 13 で得られた 2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]テレフタル酸ジメチルエステル 200 mg、  
1 規定水酸化ナトリウム水溶液 2.6 ml 及びアセトン 4 ml を用い実施例 43 に  
5 準じて反応させると、融点  $> 215^{\circ}\text{C}$  (dec.) を有する目的化合物の橙色粉末  
112 mg が得られた。

(実施例 48)

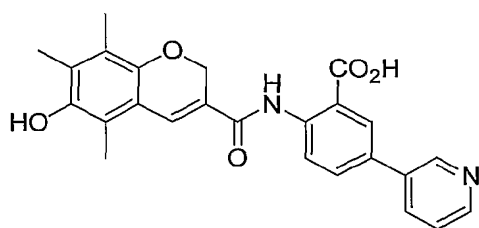
2-[(6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カル  
10 ボニル)アミノ]-3,4,5-トリメトキシ安息香酸 (化合物番号1-169)



実施例 15 で得られた 2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-3,4,5-トリメトキシ安息香酸メチ  
ルエステル 200 mg、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 1.8 ml 及びアセトン 2  
15 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点  $198-202^{\circ}\text{C}$  を有する目的  
化合物の橙色結晶 89 mg が得られた。

(実施例 49)

2-[(6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カル  
20 ボニル)アミノ]-5-(3-ピリジル)安息香酸 (化合物番号1-149)

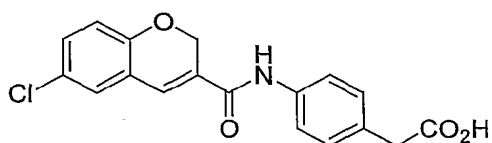


実施例 36 で得られた 2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-5-(3-ピリジル)安息香酸メチルエステル 0.90 g、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 9 ml 及びメタノール 9 ml を  
5 用い実施例 43 に準じて反応させると、融点 280-282°C を有する目的化合物の黄色粉末 0.79 g が得られた。

(実施例 50)

{4-[(6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]フェニル}

10 酢酸 (化合物番号 1-261)

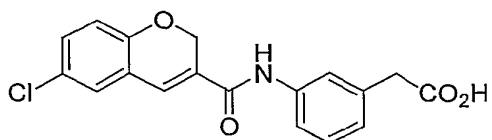


実施例 17 で得られた {4-[(6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]フェニル} 酢酸エチルエステル 1.00 g、2 規定水酸化カリウム水溶液 5 ml 及びエタノール 10 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点 24  
15 1-245°C を有する目的化合物の淡黄色結晶 0.93 g が得られた。

(実施例 51)

{3-[(6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]フェニル}

酢酸 (化合物番号 1-259)



20

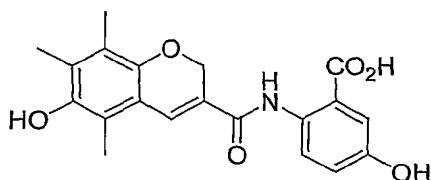
実施例 18 で得られた {3-[(6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボニル)



アミノ] フェニル} 酢酸エチルエステル 1.00 g、2 規定水酸化カリウム水溶液 5 ml 及びエタノール 10 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点 194-198℃を有する目的化合物の淡褐色結晶 0.75 g が得られた。

5 (実施例 52)

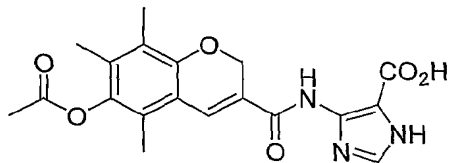
2-[(6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]-5-ヒドロキシ安息香酸 (化合物番号1-143)



実施例 37 で得られた 2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]-5-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 0.45 g、2 規定水酸化カリウム水溶液 5 ml 及びエタノール 5 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点 > 195℃ (dec.) を有する目的化合物の黄色結晶 0.16 g が得られた。

15 (実施例 53)

5-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 (化合物番号2-12)

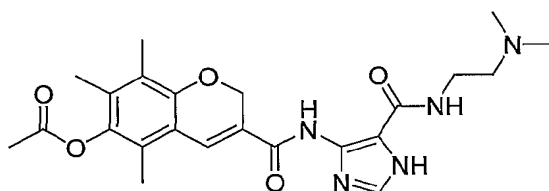


実施例 34 で得られた 5-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 t-ブチルエステル 4.85 g の 1,4-ジオキサン溶液 90 ml に 4 規定塩酸-1,4-ジオキサン溶液 90 ml を加え、50℃で 5 時間攪拌した後室温で一夜放置した。反応溶液より溶剤を留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加えて超音波振動を与えた。析出した結晶を濾取、水洗した後メタノールより再結晶すると、融点

216-220℃を有する目的化合物の黄色結晶0.55gが得られた。

(実施例54)

5 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸{5-  
[4-(2-ジメチルアミノエチルカルバモイル)]-3H-イミダゾール}ア  
ミド (化合物番号2-15)



10 参考例23で得られた5-(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-  
クロメン-3-イル)-1H-イミダゾ[4,5-d][1,3]オキサジン-7-  
オン0.50g、N,N-ジメチルエチレンジアミン0.73mlのピリジン溶  
液10mlを室温で2時間攪拌した後、室温で一夜放置した。反応溶液より溶剤を  
留去し、得られた残渣に水、ジイソプロピルエーテルを加えて超音波振動を与えた。  
析出した結晶を濾取し、水及びジイソプロピルエーテルで洗浄し乾燥すると、融点  
210-212℃を有する目的化合物の黄色粉末0.44gが得られた。

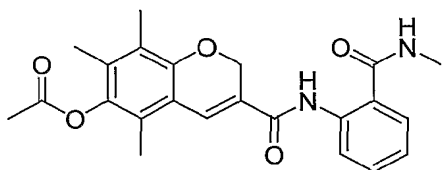
15

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.13 (3H, s),  
2.17 (6H, s), 2.35 (2H, m), 3.33 (2H, s), 4.94 (2H, s), 7.41 (1H, s), 7.58  
(1H, s), 7.81 (1H, s, 重水の添加で消失), 10.64 (1H, d, J = 2.9 Hz, 重水の  
添加で消失), 12.70 (1H, s, 重水の添加で消失)。

20

(実施例55)

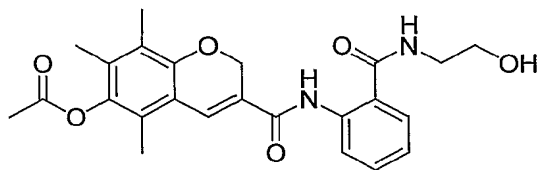
6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-  
メチルカルバモイルフェニル)アミド (化合物番号1-99)



参考例 24 で得られた 2- (6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-イル) ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-4-オン 100 mg、  
メチルアミン塩酸塩 18 mg 及びピリジン 2 ml を用い実施例 54 に準じて反応  
5 させると、融点 251-257℃を有する目的化合物の黄色結晶 90 mg が得られ  
た。

(実施例 56)

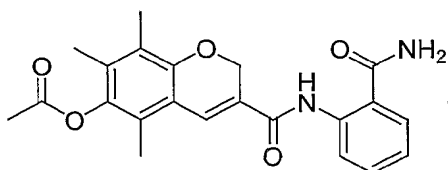
6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[2  
10 - (2-ヒドロキシエチルカルバモイル) フェニル] アミド (化合物番号1-100)



参考例 24 で得られた 2- (6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-イル) ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-4-オン 200 mg、  
エタノールアミン 0.04 ml 及びピリジン 4 ml を用い実施例 54 に準じて反応  
15 させると、融点 227-230℃を有する目的化合物の黄色粉末 196 mg が得られ  
た。

(実施例 57)

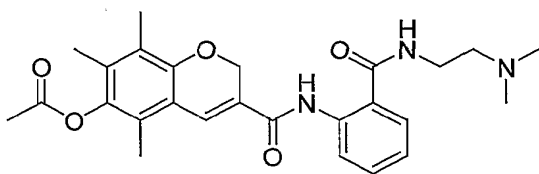
6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2  
20 -カルバモイルフェニル) アミド (化合物番号1-98)



参考例 24 で得られた 2-(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-イル) ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-4-オン 200 mg、アンモニア水 0.04 ml 及びピリジン 4 ml を用い実施例 54 に準じて反応させると、融点 239-245℃を有する目的化合物の黄色粉末 185 mg が得られた。

(実施例 58)

6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[2-(2-ジメチルアミノエチルカルバモイル)フェニル]アミド (化合物番号1-101)



10

参考例 24 で得られた 2-(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-イル) ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-4-オン 200 mg、N, N-ジメチルエチレンジアミン 0.06 ml 及びピリジン 4 ml を用い実施例 54 に準じて反応させると、融点 199-201℃を有する目的化合物の黄色粉末 212 mg が得られた。

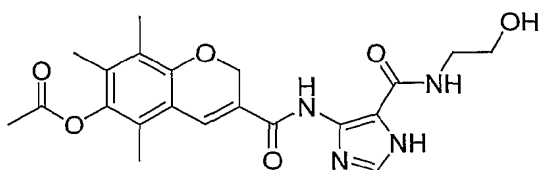
15

(実施例 59)

6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸{5-[4-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)]-3H-イミダゾール}アミド

20

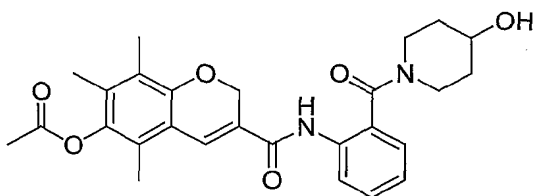
(化合物番号2-14)



参考例 23 で得られた 5- (6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-イル) -1H-イミダゾ [4, 5-d] [1, 3] オキサジン-7-オン 0.20 g、2-アミノエタノール 0.036 ml 及びピリジン溶液 4 ml を用い実施例 54 に準じて反応させると、融点 276-278℃を有する目的化合物の黄色粉末 0.18 g が得られた。

(実施例 60)

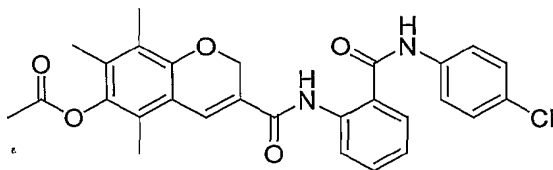
6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 [2- (4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル) フェニル] アミド (化合物番号 1-102)



参考例 24 で得られた 2- (6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-イル) ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-4-オン 0.20 g、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 0.36 g、トリエチルアミン 0.37 ml の無水 N, N-ジメチルホルムアミド溶液 4 ml を 120℃で 2 時間攪拌した。反応溶液より溶剤を留去し得られた残渣に水を加え、2 規定塩酸水溶液で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて超音波振動を与えた。析出した結晶を濾取、乾燥すると、融点 > 144℃ (軟化) を有する目的化合物の淡黄褐色粉末 0.13 g が得られた。

(実施例 61)

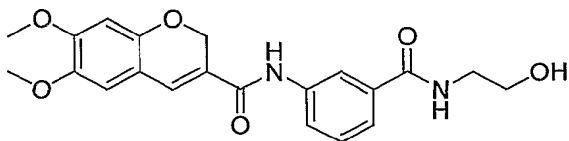
6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[2-(4-クロロフェニルカルバモイル)フェニル]アミド (化合物番号1-103)



参考例24で得られた2-(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-イル)ベンゾ[d][1,3]オキサジンを4-オン0.20g、4-クロロアニリン0.34gの無水1,4-ジオキサン溶液4mlを120℃で5.75時間加熱還流した。反応溶液より溶剤を留去し得られた残渣に水を加え、2規定塩酸水溶液で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付すと融点234-238℃を有する目的化合物の黄色結晶0.21gが得られた。

(実施例62)

6,7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸[3-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)フェニル]アミド (化合物番号1-227)

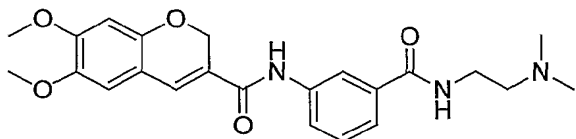


実施例45で得られた3-[(6,7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸0.10g、オキサリルクロリド0.029mlのテトラヒドロフラン溶液1mlにジメチルホルムアミド1滴を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌したのち、反応溶液より溶剤を留去し減圧乾燥した。残渣をテトラヒドロフラン1mlに溶解し、2-アミノエタノール0.019mlのN,N-ジメチルアセトアミド溶液1mlに氷冷下で加えた。反応混合物を室温で4.25時間攪拌し、室温で一夜放置した。反応溶液より溶剤を留去し得られた残渣に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出し

た。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に付すと、融点 152 – 154℃を有する目的化合物の淡黄色粉末 66 mg が得られた。

5 (実施例 6 3)

6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 [3-(2-ジメチルアミノエチルカルバモイル) フェニル] アミド (化合物番号1-228)

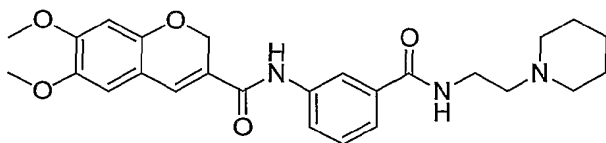


実施例 4 5 で得られた 3-[ (6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カル  
10 ボニル) アミノ] 安息香酸 0.30 g、オキサリルクロリド 0.088 ml、テトラヒドロフラン 3 ml、N, N-ジメチルアセトアミド 3 ml、テトラヒドロフラン 5 ml 及び N, N-ジメチルエチレンジアミン 0.10 ml を用い実施例 6 2 に準じて反応させると、融点 > 142℃（軟化）を有する目的化合物の黄色粉末 0.15 g が得られた。

15

(実施例 6 4)

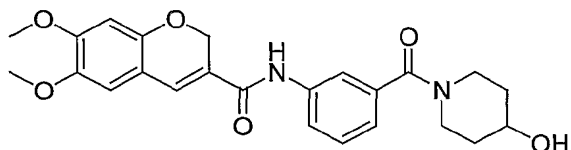
6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 [3-(2-ピペリジン-1-イルエチルカルバモイル) フェニル] アミド (化合物番号1-230)



20 実施例 4 5 で得られた 3-[ (6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸 0.30 g、オキサリルクロリド 0.088 ml、テトラヒドロフラン 3 ml、N, N-ジメチルアセトアミド 3 ml、テトラヒドロフラン 5 ml 及び N-(2-アミノエチル) ピペリジン 0.13 ml を用い実施例 6 2 に準じて反応させると、融点 > 119℃（軟化）を有する目的化合物の黄色粉末 0.  
25 27 g が得られた。

## (実施例 6 5)

6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸[3-(4-ヒドロキシ  
ピペリジン-1-カルボニル) フェニル] アミド (化合物番号1-231)

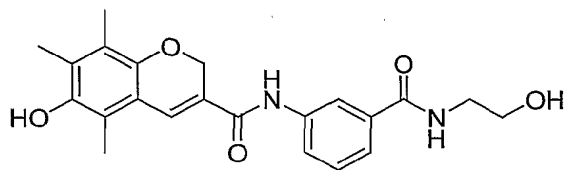


5

実施例 4 5 で得られた 3-[ (6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カル  
 ボニル) アミノ] 安息香酸 0. 4 0 g、オキサリルクロリド 0. 1 2 m l、テトラ  
 ヒドロフラン 4 m l、N, N-ジメチルアセトアミド 4 m l、テトラヒドロフラン  
 5 m l 及び 4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 0. 1 7 g、トリエチルアミン 0. 1  
 10 7 m l を用い実施例 6 2 に準じて反応させると、R f 値=0. 1 5 (シリカゲル薄  
 層クロマトグラフィー; 酢酸エチル) を有する目的化合物の黄色油状 8 0 m g が得  
 られた。

## (実施例 6 6)

15 6-ヒドロキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[3  
- (2-ヒドロキシエチルカルバモイル) フェニル] アミド (化合物番号1-175)



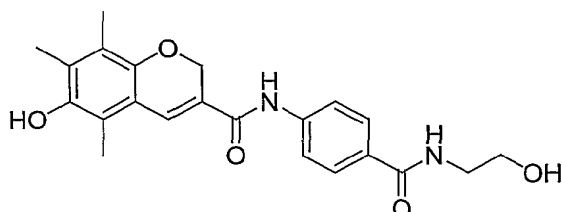
20

実施例 5 で得られた 3-[ (6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-  
 クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸エチルエステル 2 0 0 m g 及びエタ  
 ノールアミン 1 m l の反応混合物を室温で 3 時間、5 0 °C で 3 時間、7 0 °C で 2.  
 5 時間攪拌し、1 夜放置した。反応混合物に水及び酢酸エチルを加え不溶物をろ取  
 すると、融点 2 0 7 - 2 1 3 °C を有する目的化合物の黄色粉末 1 5 0 m g が得られ  
 た。



## (実施例 6.7)

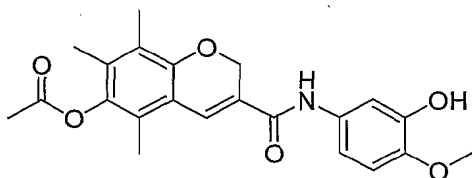
6-ヒドロキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 [4-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル) フェニル] アミド (化合物番号1-179)



- 5 実施例 6 で得られた 4-[(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸エチルエステル 200mg 及びエタノールアミン 1ml を用い実施例 66 に準じて反応させると、融点  $> 150^{\circ}\text{C}$  (d e c.) を有する目的化合物の黄色粉末 135mg が得られた。

## 10 (実施例 6.8)

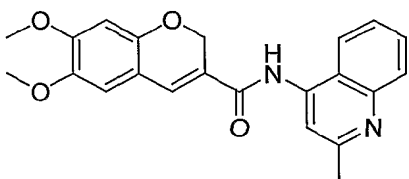
6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) アミド (化合物番号1-118)



- 15 参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 2.50g、オキサリルクロリド 0.80ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、テトラヒドロフラン 70ml、3-ヒドロキシ-4-メトキシアニリン 1.25g 及びトリエチルアミン 1.25ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点  $180-184^{\circ}\text{C}$  を有する目的化合物の黄色結晶 2.00g が得られた。

## 20 (実施例 6.9)

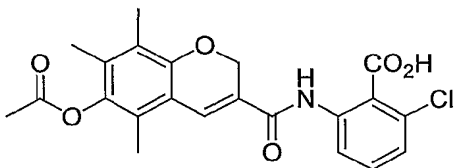
4-[(6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] -2-メチルキノリン (化合物番号2-20)



参考例 8 で得られた 6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 1. 49 g、オキサリルクロリド 0. 55 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、テトラヒドロフラン 45 ml、4-アミノ-2-メチルキノリン 1. 00 g 及びトリエチルアミン 0. 88 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 202-205℃を有する目的化合物の黄色結晶 0. 50 g が得られた。

(実施例 70)

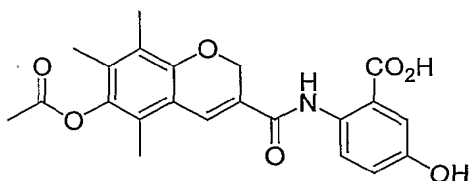
2-[(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]-6-クロロ安息香酸 (化合物番号 1-19)



参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0. 50 g、オキサリルクロリド 0. 16 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、テトラヒドロフラン 10 ml、2-アミノ-6-クロロ安息香酸 0. 31 g 及びジメチルアセトアミド 5 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 237-238℃を有する目的化合物の白色結晶 0. 73 g が得られた。

(実施例 71)

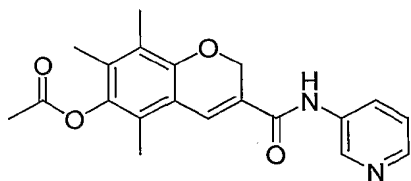
2-[(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]-5-ヒドロキシ安息香酸 (化合物番号 1-29)



参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸5.00g、オキサリルクロリド1.6ml、ジメチルホルムアミド3滴、テトラヒドロフラン100ml、5-ヒドロキシアントラニル酸3.30g及びジメチルアセトアミド50mlを用い実施例29に準じて反応させると、融点275-278℃を有する目的化合物の黄色結晶6.20gが得られた。

(実施例72)

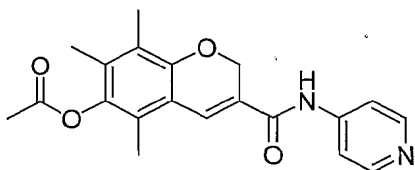
3-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]ピリジン (化合物番号2-2)



参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50g、オキサリルクロリド0.16ml、ジメチルホルムアミド2滴、テトラヒドロフラン10ml、3-アミノピリジン0.17g及びジメチルアセトアミド5mlを用い実施例29に準じて反応させると、融点217-219℃を有する目的化合物の白色結晶0.64gが得られた。

(実施例73)

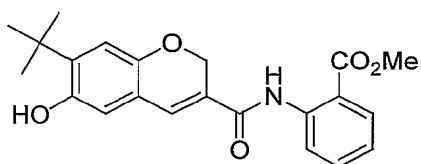
4-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]ピリジン (化合物番号2-3)



参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50g、オキサリルクロリド0.16ml、ジメチルホルムアミド2滴、テトラヒドロフラン10ml、4-アミノピリジン0.17g及びジメチルアセトアミド5mlを用い実施例29に準じて反応させると、融点141-144℃を有する目的化合物の白色結晶0.12gが得られた。

(実施例74)

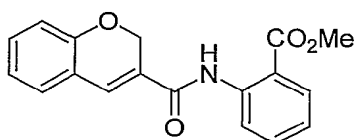
2-[(7-tert-ブチル-6-ヒドロキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル (化合物番号1-273)



参考例27で得られた7-tert-ブチル-6-ヒドロキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸0.60g、オキサリルクロリド0.21ml、ジメチルホルムアミド2滴、テトラヒドロフラン12ml、アントラニル酸メチルエステル0.36g及びジメチルアセトアミド5mlを用い実施例29に準じて反応させると、融点218-222℃を有する目的化合物の黄色結晶0.47gが得られた。

(実施例75)

2-[(2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル (化合物番号1-3)



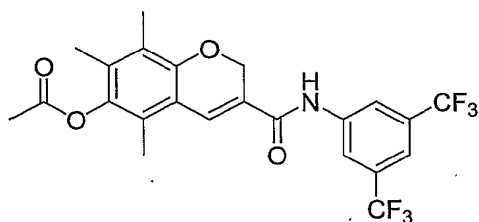
2H-クロメン-3-カルボン酸1.00g、オキサリルクロリド0.50ml、

ジメチルホルムアミド2滴、テトラヒドロフラン20ml、アントラニル酸メチルエステル0.86g及びジメチルアセトアミド10mlを用い実施例29に準じて反応させると、融点101-102℃を有する目的化合物の黄色結晶1.39gが得られた。

5

(実施例76)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-アミド (化合物番号1-124)



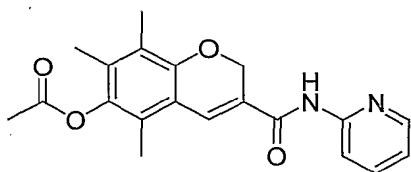
- 10 参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50g、オキサリルクロリド0.19ml、テトラヒドロフラン10ml、ジメチルアセトアミド10ml、テトラヒドロフラン5ml、3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン0.31mlを用い実施例29に準じて反応させ、融点241-245℃を有する目的化合物の淡黄色粉末0.80gが得
- 15 られた。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.36 (3H, s), 4.92 (2H, s), 7.75 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.43 (2H, s), 10.62 (1H, s, 重水の添加で消失)。

20

(実施例77)

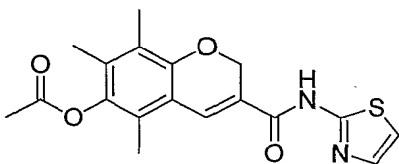
2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]ピリジン (化合物番号2-1)



参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン  
 -3-カルボン酸 0.50 g、2-アミノピリジン 0.17 g、トリエチルアミン  
 0.28 ml の無水テトラヒドロフラン溶液 10 ml に氷冷下でシアノホスホン酸  
 ジエチル 0.30 ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。一晩放置したのち、反応溶  
 液より溶剤を留去し得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽  
 和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より酢酸エチルを留  
 去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル =  
 3:1) に付し、得られた結晶にジイソプロピルエーテルを加えて超音波振動を与  
 えた。析出した結晶を濾取、乾燥すると、融点 142-145℃を有する目的化合  
 物の淡褐色結晶 0.14 g が得られた。

(実施例 78)

2-[(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カル  
 ボニル) アミノ] チアゾール (化合物番号 2-18)

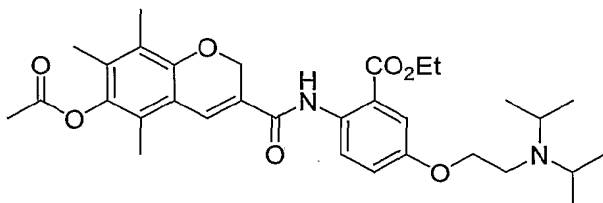


参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン  
 -3-カルボン酸 0.50 g、2-アミノチアゾール 0.18 g、トリエチルアミ  
 ン 0.28 ml、無水テトラヒドロフラン溶液 10 ml 及びシアノホスホン酸ジエ  
 チル 0.30 ml を用い実施例 77 に準じて反応させると、融点 205-207℃  
 を有する目的化合物の淡黄色結晶 0.36 g が得られた。

(実施例 79)

2-[(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カル

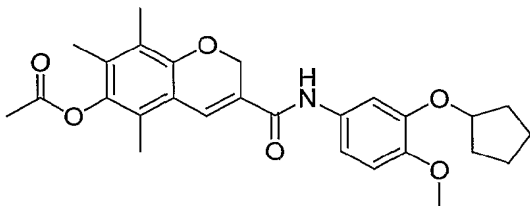
ボニル) アミノ] - 5 - [2 - (ジイソプロピルアミノ) エトキシ] 安息香酸エチルエステル (化合物番号1-93)



実施例 37 で得られた 2 - [(6 - アセトキシ - 5, 7, 8 - トリメチル - 2 H  
5 - クロメン - 3 - カルボニル) アミノ] - 5 - ヒドロキシ安息香酸エチルエステル  
0.50 g、2 - ジイソプロピルアミノエタノール 0.20 ml、1, 1' - アゾ  
ジカルボニルジピペリジン 0.57 g 及びトリブチルホスフィン 0.57 ml の無  
水トルエン溶液 20 ml に室温で 3 時間超音波振動を与え、さらに室温で 5 時間攪  
拌した。一晚放置したのち、不溶物をろ去した反応溶液より溶剤を留去し、得られ  
10 た残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 :  
1 → 酢酸エチル) に付すと、融点 114 - 115 °C を有する目的化合物の黄色結晶  
0.34 g が得られた。

(実施例 80)

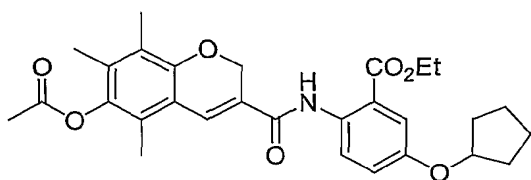
15 6 - アセトキシ - 5, 7, 8 - トリメチル - 2 H - クロメン - 3 - カルボン酸 (3  
- シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) アミド (化合物番号1-121)



実施例 68 で得られた 6 - アセトキシ - 5, 7, 8 - トリメチル - 2 H - クロメ  
ン - 3 - カルボン酸 (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) アミド 0.50 g、  
20 シクロペンタノール 0.11 ml、1, 1' - アゾジカルボニルジピペリジン 0.  
63 g、トリブチルホスフィン 0.63 ml 及び無水トルエン溶液 20 ml を用い  
実施例 79 に準じて反応させると、融点 167 - 170 °C を有する目的化合物の黄  
色結晶 0.46 g が得られた。

(実施例 8 1)

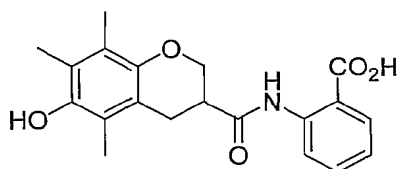
2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-5-シクロペンチルオキシ安息香酸エチルエステル (化合物番号1-94)



実施例 37 で得られた 2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-5-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 0.50 g、シクロペンタノール 0.10 ml、1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン 0.57 g、トリブチルホスフィン 0.57 ml 及び無水トルエン溶液 20 ml を用い実施例 79 に準じて反応させると、融点 169-170°C を有する目的化合物の黄色結晶 0.58 g が得られた。

(実施例 8 2)

2-[(6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチルクロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸 (化合物番号4-127)



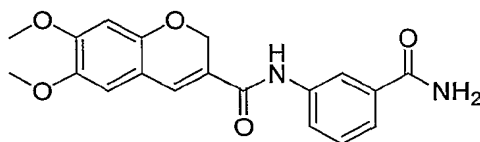
実施例 43 で得られた 2-[(6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸 0.50 g、10%パラジウム-炭素触媒 0.10 g 及びエタノール 20 ml の混合物を水素雰囲気下、室温で 8 時間攪拌し、1 夜放置した。反応混合物に酢酸エチル 10 ml を加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物からパラジウム-炭素触媒をろ去したのち、溶剤を留去した。得られた残渣にイソプロピルエーテルを加えて超音波振動を与えた。



不溶の結晶をろ取すると、融点  $230-231^{\circ}\text{C}$  を有する目的化合物の淡褐色結晶  $0.48\text{ g}$  が得られた。

(実施例 83)

- 5     6,7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 (3-カルバモイル-フェニル) アミド (化合物番号1-225)



- 実施例 45 で得られた 3-[(6,7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)-アミノ]安息香酸  $0.40\text{ g}$ 、オキサリルクロリド  $0.12\text{ ml}$  のテトラヒドロフラン溶液  $5\text{ ml}$  にジメチルホルムアミド 1 滴を滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌したのち、反応溶液より溶剤を留去し減圧乾燥した。残査をテトラヒドロフラン  $4\text{ ml}$  に溶解し、2M アンモニアエタノール溶液  $0.62\text{ ml}$  のジメチルホルムアミド溶液  $4\text{ ml}$  に氷冷下に加え、反応混合物を室温で 5.25 時間攪拌した。反応溶液より溶剤を留去し、得られた残査に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性とした。酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付すと融点  $>256^{\circ}\text{C}$  (dec.) を有する目的化合物の黄色粉末  $0.050\text{ g}$  が得られた。

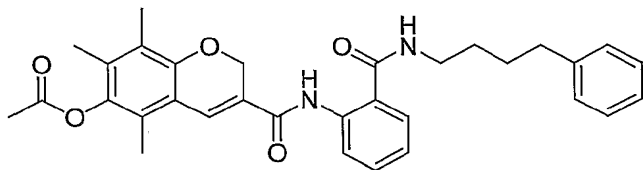
- 20      $^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.95 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.61 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.34 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.39 (1H, t,  $J = 7.9\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, s), 7.56 (1H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, m, 重水の添加で消失), 8.15 (1H, m), 10.06 (1H, s, 重水の添加で消失)。

25

(実施例 84)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 [2

ー(4-フェニルブチルカルバモイル)ーフェニル]ーアミド(化合物番号1-104)



参考例 24 で得られた 2-(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-イル)ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン 0.50 g、  
 5 4-フェニルブチルアミン 0.23 ml のピリジン溶液 10 ml を室温で 8.25 時間攪拌した後、室温で一夜放置した。反応溶液より溶剤を留去し、得られた残渣に水、酢酸エチルを加えて超音波振動を与えた。析出した結晶を濾取し、水及び酢酸エチルで洗浄し乾燥すると、融点 175-177℃を有する目的化合物の黄色粉末 0.56 g が得られた。

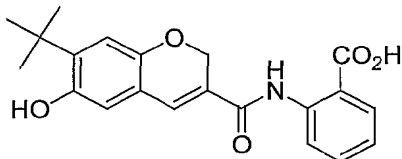
10

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.57 (4H, m), 2.02 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.60 (2H, m), 3.32 (2H, m), 4.94 (2H, s), 7.18 (6H, m), 7.50 (1H, s), 7.54 (1H, m), 7.79 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.87 (1H, t, J = 5.4 Hz, 重水の添加で消失), 12.33 (1H, s, 重水の添加で消失)。

15

(実施例 85)

2-[ (7-tert-ブチル-6-ヒドロキシ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]安息香酸(化合物番号1-272)

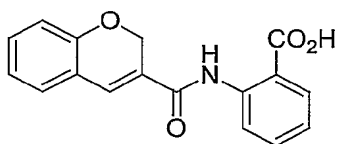


20

実施例 74 で得られた 2-[ (7-tert-ブチル-6-ヒドロキシ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]安息香酸メチルエステル 0.28 g、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 3 ml 及びメタノール 3 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点 170-171℃を有する目的化合物の黄色結晶 0.26 g が得られた。

(実施例 86)

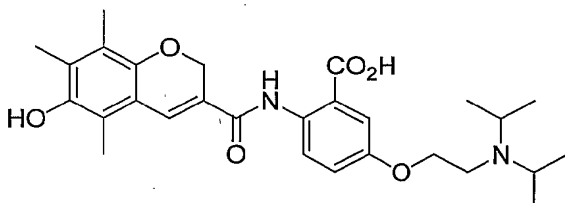
2-[(2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸 (化合物番号1-2)



- 5 実施例 75 で得られた 2-[(2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸メチルエステル 0.40 g、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 4 ml 及びメタノール 4 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点 225-228°C を有する目的化合物の淡黄色結晶 0.32 g が得られた。

10 (実施例 87)

2-[(6-ヒドロキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] -5-[2-(ジイソプロピルアミノ) エトキシ] 安息香酸 (化合物番号1-145)

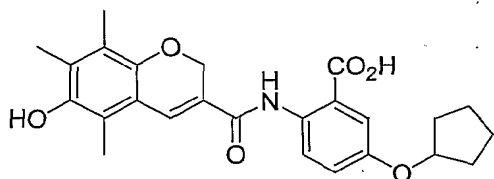


- 15 実施例 79 で得られた 2-[(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] -5-[2-(ジイソプロピルアミノ) エトキシ] 安息香酸エチルエステル 0.20 g、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 2 ml 及びエタノール 2 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点 > 225°C (dec.) を有する目的化合物の黄色結晶 71 mg が得られた。

20

(実施例 88)

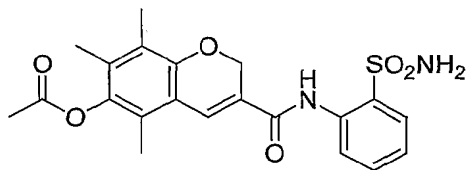
2-[(6-ヒドロキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] -5-シクロペンチルオキシ安息香酸 (化合物番号1-146)



実施例 8 1 で得られた 2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-5-シクロペンチルオキシ安息香酸エチルエステル 0.30 g、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 3 ml 及びエタノール 3 ml を用い実施例 4 3 に準じて反応させると、融点 224-227℃を有する目的化合物の黄色結晶 0.24 g が得られた。

(実施例 8 9)

2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド (化合物番号1-315)



参考例 2 8 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニルクロリド 0.56 g、2-アミノベンゼンスルホンアミド 0.21 g 及び無水ジメチルアセトアミド 20 ml の混合物を室温で 1 時間攪拌したのち 1 日間放置した。反応混合物より溶剤を留去し、得られた残査に 5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去して得られた析出物をジイソプロピルエーテルで濾取、洗浄すると融点 > 235℃ (dec.) を有する目的化合物の淡黄色粉末 0.73 g が得られた。

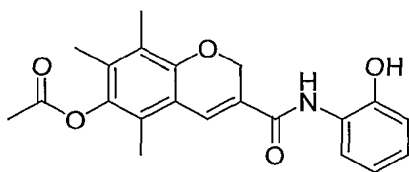
20

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.30-7.33 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.61-7.65 (1H, m), 7.77 (1H, br), 7.88-7.90 (1H, dd, J = 1.2 and 8.0 Hz), 8.33-8.35 (1H, d,

$J = 8.0 \text{ Hz}$ ), 10.01-10.11 (2H. br)。

(実施例 90)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-  
5 ヒドロキシフェニル) (化合物番号1-305)

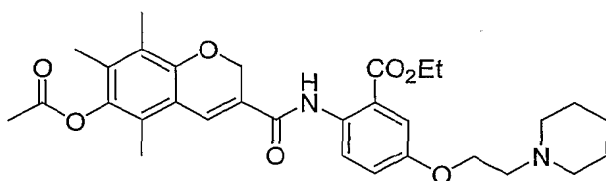


参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.16 ml、無水テトラヒドロフラン 10 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、2-アミノフェノール 0.20 g  
10 及び無水ジメチルアセトアミド 5 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 212-215°C を有する目的化合物の黄色結晶 0.67 g が得られた。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.90 (2H, s), 6.81 (1H, dt,  $J = 1.1$  and 7.4 Hz), 6.91 (1H, dd,  $J = 1.3$  and 8.0 Hz), 7.03 (1H, dt,  $J = 1.3$  and 7.7 Hz), 7.48 (1H, dd,  $J = 1.3$  and 7.9 Hz), 7.69 (1H, s), 9.49 (1H, s, 重水の添加で消失), 9.59 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 91)

2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カル  
20 ボニル) アミノ] -5-(2-ピペリジニ-1-イルエトキシ) 安息香酸エチルエ  
ステル (化合物番号1-288)

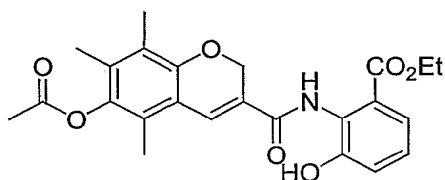


実施例 37 で得られた 2-[(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]-5-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 0.50 g、1-ピペリジンエタノール 0.15 ml、1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン 0.57 g、トリブチルホスフィン 0.57 ml 及び無水トルエン 20 ml を用い実施例 79 に準じて反応させると、融点 221-223°C を有する目的化合物の黄色結晶 0.28 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.35-1.45 (1H, br m), 1.6-1.9 (5H, br m), 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.9-3.1 (2H, br m), 3.4-3.6 (4H, br m), 4.31 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.4-4.5 (2H, br m), 4.92 (2H, s), 7.32 (1H, dd, J = 3.0 and 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.62 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 9.2 Hz), 9.87 (1H, br s, 重水の添加で消失)。

#### 15 (実施例 92)

2-[(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]-3-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル (化合物番号 1-289)



参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.16 ml、無水テトラヒドロフラン 10 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、3-ヒドロキシアントラニル酸エチルエステル 0.33 g 及び無水ジメチルアセトアミド 5 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 164-166°C を有する目的化合物の黄色結晶 0.48 g が得られた。

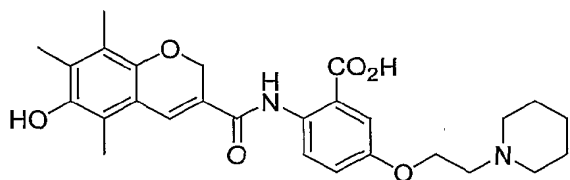
25

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.19 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.01 (3H, s), 2.09

(3H, s), 2.13 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.15 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.86 (2H, s), 7.12 (1H, dd,  $J = 1.8$  and  $7.7$  Hz), 7.1-7.25 (2H, m), 7.74 (1H, s), 9.67 (1H, s, 重水の添加で消失), 9.79 (1H, s, 重水の添加で消失)。

5 (実施例 9 3)

2-[(6-ヒドロキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]-5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸 (化合物番号1-337)



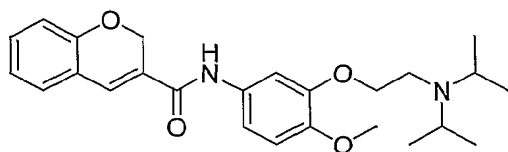
- 10 実施例 9 1 で得られた 2-[(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]-5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸エチルエステル 0.20 g、2 規定水酸化カリウム水溶液 2 ml 及びエタノール 2 ml を用い実施例 4 3 に準じて反応させると、融点  $> 243^{\circ}\text{C}$  (dec.) を有する目的化合物の黄色結晶 0.13 g が得られた。

15

$^1\text{H}$ -NMR スペクトル ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 1.5-1.6 (2H, br m), 1.7-1.9 (4H, br m), 2.05 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.1-3.5 (6H, br m), 4.34 (2H, t,  $J = 4.8$  Hz), 4.84 (2H, s), 7.00 (1H, dd,  $J = 3.2$  and  $9.1$  Hz), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 7.87 (1H, s, 重水の添加で消失), 8.51 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 11.7  
20 (1H, br s, 重水の添加で消失)。

(実施例 9 4)

2H-クロメン-3-カルボン酸 [3-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)-4-メトキシフェニル] アミド (化合物番号 1-286)

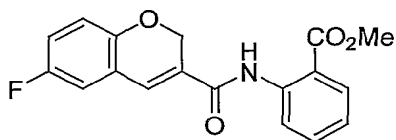


2H-クロメン-3-カルボン酸 2.00 g、オキサリルクロリド 1.0 ml、  
無水テトラヒドロフラン 40 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、参考例 22 で得ら  
れた 3-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)-4-メトキシアニリン 3.00  
5 g 及び無水ジメチルアセトアミド 30 ml を用い実施例 29 に準じて反応させ  
ると、Rf 値 = 0.19 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 酢酸エチル) を有す  
る目的化合物の黄色泡沫状粉末 2.24 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.99 (12H, d, J = 6.6 Hz), 2.79 (2H, t, J  
10 = 7.3 Hz), 3.02 (2H, qq, J = 6.5 and 6.5 Hz), 3.73 (3H, s), 3.80 (2H, t, J  
= 7.3 Hz), 4.97 (2H, d, J = 1.2 Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 6.99 (1H, t, J = 7.2  
Hz), 7.2-7.3 (3H, m), 7.38 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.43 (1H, s), 9.87 (1H, s,  
重水の添加で消失)。

#### 15 (実施例 95)

2-[(6-フルオロ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸メ  
チルエステル (化合物番号 1-250)



参考例 31 で得られた 6-フルオロ-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.67  
20 g、オキサリルクロリド 0.33 ml、無水テトラヒドロフラン 20 ml、ジメチ  
ルホルムアミド 2 滴、アントラニル酸メチルエステル 0.38 ml 及び無水ジメチ  
ルアセトアミド 20 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 136-1  
38 °C を有する目的物化合物の淡褐色粉末 0.74 g が得られた。

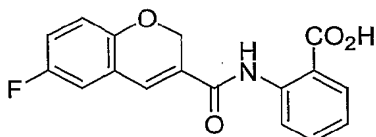
25 <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.08 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.91-6.95 (1H,



dd,  $J = 4.6$  and  $8.9$  Hz),  $7.11$ – $7.16$  (1H, m),  $7.23$ – $7.29$  (2H, m),  $7.40$  (1H, s),  $7.64$ – $7.68$  (1H, m),  $7.98$ – $8.00$  (1H, dd,  $J = 1.3$  and  $8.0$  Hz),  $8.34$ – $8.35$  (1H, d,  $J = 7.9$  Hz),  $11.17$  (1H, s)。

5 (実施例 9 6)

2-[(6-フルオロ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]安息香酸 (化合物番号1-249)

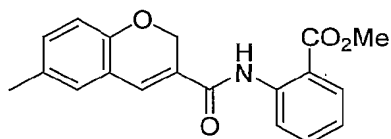


実施例 9 5 で得られた 2-[(6-フルオロ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]安息香酸メチルエステル  $0.70$  g、1 規定水酸化ナトリウム水溶液  $15$  ml、メタノール  $15$  ml 及びテトラヒドロフラン  $20$  ml を用い実施例 4 3 に準じて反応させると、融点  $225$ – $226$  °C を有する目的物化合物の淡黄色粉末  $0.28$  g が得られた。

$^1\text{H}$ -NMR スペクトル ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $5.04$  (2H, s),  $6.91$ – $6.94$  (1H, dd,  $J = 4.6$  and  $8.9$  Hz),  $7.01$ – $7.25$  (3H, m),  $7.37$  (1H, s),  $7.62$ – $7.66$  (1H, m),  $8.03$ – $8.05$  (2H, dd,  $J = 1.5$  and  $8.0$  Hz),  $8.54$ – $8.56$  (2H, m),  $11.87$  (1H, br),  $13.84$ – $13.86$  (1H, br)。

20 (実施例 9 7)

2-[(6-メチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]安息香酸メチルエステル (化合物番号 1-348)



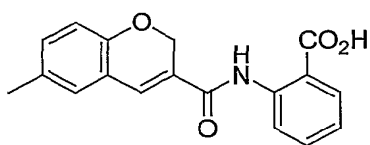
参考例 3 3 で得られた 6-メチル-2H-クロメン-3-カルボン酸  $0.50$  g、アントラニル酸メチルエステル  $0.30$  g、四塩化炭素  $0.77$  g、トリフェニル

ホスフィン 1.30 g 及び無水ジメチルアセトアミド 10 ml の混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄したのちに無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し、得られた残査を固相抽出カートリッジ (HF メガボンドエリート S I、  
 5 10 g / 60 ml + HF メガボンドエリート NH<sub>2</sub>、5 g / 20 ml (V a r i a n 社製)、n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) を用いて精製すると、融点 116 - 117℃ を有する目的化合物の淡黄色粉末 0.50 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.25 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.98 (2H, s),  
 10 6.79-6.81 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.01-7.11 (1H, dd, J = 1.3 and 8.3 Hz), 7.14-7.15 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.64-7.68 (1H, m), 7.98-8.00 (1H, dd, J = 1.4 and 8.0 Hz), 8.39-8.41 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.22 (1H, s)。

15 (実施例 98)

2-[(6-メチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸 (化合物番号 1-347)



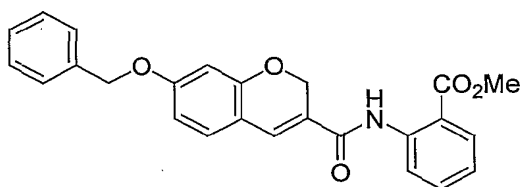
実施例 97 で得られた 2-[(6-メチル-2H-クロメン-3-カルボニル)  
 20 アミノ]安息香酸メチルエステル 0.40 g、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 6 ml、メタノール 5 ml 及びジメチルホルムアミド 5 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点 224 - 226℃ を有する目的物化合物の淡黄色粉末 0.25 g が得られた。

25 <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.25 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.79-6.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.09-7.21 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.61-7.66 (1H, m), 8.03-8.05 (1H, dd, J = 1.3 and 7.6 Hz), 8.56-8.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 11.86 (1H,

s), 13.83 (1H, br)。

(実施例 99)

2-[(7-ベンジルオキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル (化合物番号1-346)

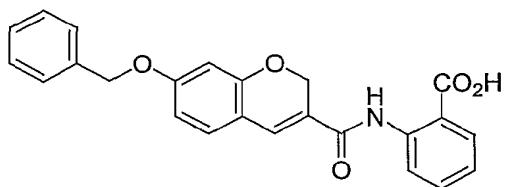


参考例 35 で得られた 7-ベンジルオキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、アントラニル酸メチルエステル 0.20 g、四塩化炭素 0.62 g、トリフェニルホスフィン 1.10 g 及び無水ジメチルアセトアミド 10 ml を用い  
実施例 97 に準じて反応させると、融点 133-135℃を有する目的化合物の淡  
黄色粉末 0.40 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.90 (3H, s), 5.00 (2H, s), 5.14 (2H, s),  
6.58-6.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.66-6.69 (1H, dd, J = 2.6 and 8.5 Hz), 7.20-7.46  
(8H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 7.97-8.00 (1H, dd, J = 1.5 and 8.0 Hz), 8.38-  
8.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 11.16 (1H, s)。

(実施例 100)

2-[(7-ベンジルオキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸 (化合物番号1-345)



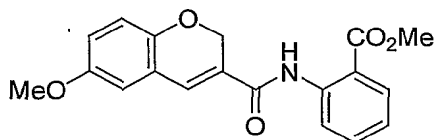
実施例 99 で得られた 2-[(7-ベンジルオキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル 0.30 g、1 規定水酸化ナトリウム水

溶液 6 ml、メタノール 5 ml 及びジメチルホルムアミド 5 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点 234–236°C を有する目的化合物の淡黄色粉末 0.25 g が得られた。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 5.01 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.58–6.59 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.65–6.68 (1H, dd, J = 2.4 and 8.4 Hz), 7.16–7.46 (8H, m), 7.60–7.65 (1H, m), 8.02–8.04 (1H, dd, J = 1.4 and 7.9 Hz), 8.56–8.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 11.85 (1H, s), 13.83 (1H, br)。

10 (実施例 101)

2-[(6-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸メチルエステル (化合物番号 1-266)

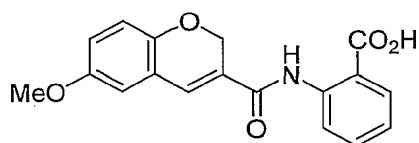


- 6-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.25 g、アントラニル酸メチルエステル 0.15 g、四塩化炭素 0.38 g、トリフェニルホスフィン 0.66 g 及び無水ジメチルアセトアミド 5 ml を用い実施例 97 に準じて反応させると、融点 158–160°C を有する目的化合物の淡黄色粉末 0.26 g が得られた。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.75 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.96 (2H, s), 6.84–6.89 (2H, m), 6.96–6.97 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.22–7.26 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.64–7.68 (1H, m), 7.98–8.00 (1H, dd, J = 1.3 and 8.0 Hz), 8.37–8.39 (1H, d, J = 8.5 Hz), 11.20 (1H, s)。

(実施例 102)

- 25 2-[(6-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸 (化合物番号 1-265)

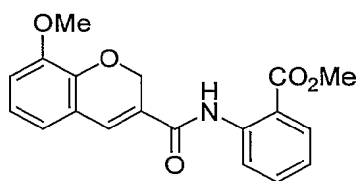


実施例 101 で得られた 2-[(6-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル 0.15 g、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 3 ml、メタノール 4 ml 及びジメチルホルムアミド 4 ml を用い実施例 43 に準  
 5 じて反応させると、融点 190-191℃を有する目的化合物の黄色粉末 0.10 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.74 (3H, s), 4.96 (2H, s), 6.84-6.89 (2H, m), 6.93-6.94 (1H, d, J = 2.5 Hz) 7.18-7.21 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.62-7.66  
 10 (1H, m), 8.03-8.05 (1H, dd, J = 1.3 and 8.0 Hz), 8.56-8.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 11.88 (1H, s), 13.85 (1H, br)。

(実施例 103)

2-[(8-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸メ  
 15 チルエステル (化合物番号 1-243)



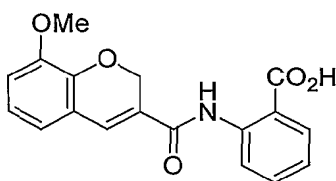
8-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.25 g、アントラニル酸メ  
 チルエステル 0.15 g、四塩化炭素 0.38 g、トリフェニルホスフィン 0.6  
 6 g 及び無水ジメチルアセトアミド 5 ml を用い実施例 97 に準じて反応させる  
 20 と、融点 131-133℃を有する目的化合物の淡黄色粉末 0.21 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.80 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.99 (2H, d, J = 1.1 Hz), 6.93-6.98 (2H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.64-7.79 (1H, m), 7.97-8.00 (1H, dd, J = 1.7 and 7.9 Hz), 8.35-

8.37 (1H, m), 11.19 (1H, s)。

(実施例 104)

2-[(8-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸 (化合物番号1-242)

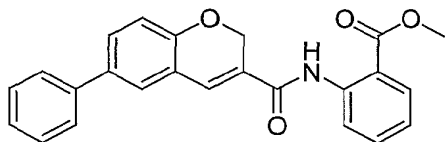


実施例 103 で得られた 2-[(8-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル 0.11 g、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 3 ml、メタノール 2 ml 及びジメチルホルムアミド 2 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点 238-240℃を有する目的化合物の淡黄色粉末 0.08 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.79 (3H, s), 5.01 (2H, d, J = 0.9 Hz), 6.90-6.97 (2H, m), 7.03-7.05 (1H, dd, J = 1.6 and 7.8 Hz), 7.18-7.21 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.36 (1H, s), 7.62-7.66 (1H, m), 8.03-8.05 (1H, dd, J = 1.3 and 7.7 Hz), 8.55-8.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 11.88 (1H, s), 13.84 (1H, br)。

(実施例 105)

2-[(6-フェニル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル (化合物番号 1-352)



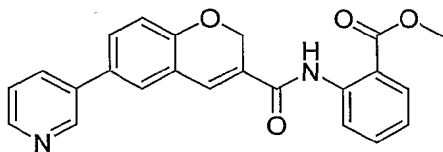
参考例 38 で得られた 6-フェニル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.60 g、オキサリルクロリド 0.25 ml、無水テトラヒドロフラン 17 ml、ジメチルホルムアミド 1 滴、アントラニル酸メチルエステル 0.34 ml 及び無水ジメチ

ルアセトアミド 10 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 171 – 173 °C を有する目的化合物の黄色針状結晶 0.48 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.91 (3H, s), 5.09 (2H, d, J = 1.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23–7.27 (1H, m), 7.33–7.37 (1H, m), 7.44–7.50 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.65–7.69 (3H, m), 8.01 (1H, dd, J = 1.4 and 8.0 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 5.8 and 8.8 Hz), 11.24 (1H, s, 重水の添加で消失)。

10 (実施例 106)

2 – { [6 – (3 – ピリジル) – 2H – クロメン – 3 – カルボニル] アミノ } 安息香酸メチルエステル (化合物番号 1-356)

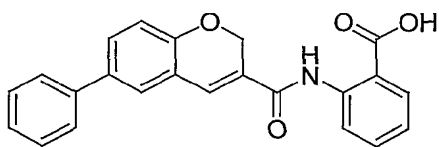


参考例 40 で得られた 6 – (3 – ピリジル) – 2H – クロメン – 3 – カルボン酸 0.16 g、オキサリルクロリド 0.066 ml、ジメチルホルムアミド 1 滴、無水テトラヒドロフラン 10 ml、アントラニル酸メチルエステル 0.082 ml 及び無水ジメチルアセトアミド 10 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 177 – 179 °C を有する目的化合物の淡黄色粉末 40.2 mg が得られた。

20 <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.91 (3H, s), 5.10 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.47 (1H, d, J = 4.7 Hz), 7.49 (1H, d, J = 4.7 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 2.2 and 8.2 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 1.3 and 8.0 Hz), 8.09 (1H, ddd, J = 3.0, 4.9 and 4.9 Hz), 8.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.56 (1H, t, J = 2.5 Hz),  
25 8.91 (1H, d, J = 2.2 Hz), 11.24 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 107)

2-[(6-フェニル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸(化合物番号1-351)



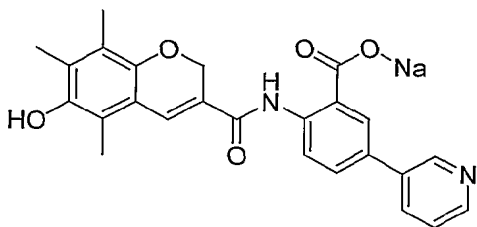
実施例105で得られた2-[(6-フェニル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル0.28g、2規定水酸化ナトリウム水溶液2.8ml、メタノール2.8ml及びテトラヒドロフラン4mlを用い実施例43に準じて反応させると、融点>256℃(dec.)を有する目的化合物の淡黄色粉末0.26gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 5.10 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.20 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.35 (1H, ddd, J=1.5, 7.3 and 7.4 Hz), 7.46 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.58-7.67 (5H, m), 8.05 (1H, dd, J=1.4 and 8.0 Hz), 8.59 (1H, t, J=4.3 Hz), 11.91 (1H, s, 重水の添加で消失), 13.86 (1H, br s, 重水の添加で消失)。

15

(実施例108)

2-[(6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-5-(3-ピリジル)安息香酸ナトリウム塩(化合物番号1-338)



20

実施例49で得られた2-[(6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-5-(3-ピリジル)安息香酸0.20g、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mlの混合物を室温で4時間攪拌し、室温



で3日間放置した。反応溶液にジイソプロピルエーテルを加え、室温で3時間攪拌した。析出した結晶を濾取したのち、水及びジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥すると、融点 $>271^{\circ}\text{C}$  (d e c . ) を有する目的化合物の黄色粉末0.17 g が得られた。

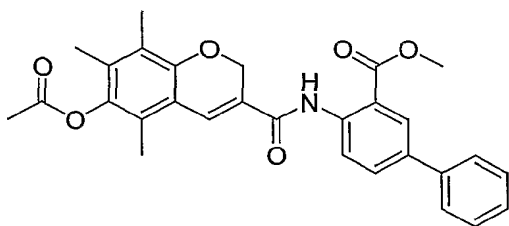
5

$^1\text{H}$ -NMRスペクトル ( $\delta$  ppm、DMSO- $d_6$ ) 2.07 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.25 (3H, s), 4.87 (2H, s), 7.49 (1H, dd,  $J = 4.7$  and  $7.9$  Hz), 7.63 (1H, s), 7.76-7.91 (1H, m), 7.91 (1H, br, s, 重水の添加で消失), 8.09 (1H, ddd,  $J = 3.2$ ,  $4.9$  and  $4.9$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J = 4.3$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.90 (1H, d,  $J = 1.1$  Hz), 13.65 (1H, br, 重水の添加で消失)。

10

(実施例109)

2-[(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]-5-フェニル安息香酸メチルエステル (化合物番号1-67)



15

参考例5で得られた6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50 g、オキサリルクロリド0.19 ml、ジメチルホルムアミド1滴、無水テトラヒドロフラン15 ml、参考例41で得られた2-アミノ-5-フェニル安息香酸メチルエステル0.41 g及び無水ジメチルアセトアミド10 mlを用い実施例29に準じて反応させると、融点 $237-240^{\circ}\text{C}$ を有する目的化合物の黄色粉末0.80 g が得られた。

20

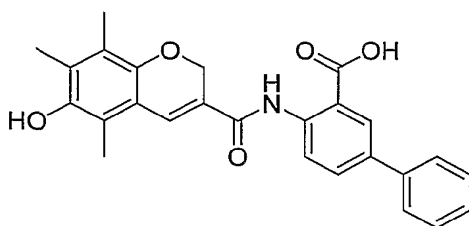
$^1\text{H}$ -NMRスペクトル ( $\delta$  ppm、DMSO- $d_6$ ) 2.02 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.97 (2H, s), 7.38-7.39 (1H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.71 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.99 (1H, dd,  $J = 2.4$  and  $8.6$  Hz),

25

8.21 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 8.44 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 11.19 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 110)

- 5     2-[(6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-5-フェニル安息香酸 (化合物番号1-147)

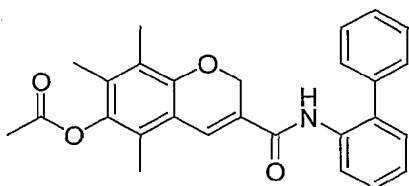


- 10     実施例 109 で得られた 2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-5-フェニル安息香酸メチルエステル 0.40 g、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 4.0 ml、メタノール 4 ml 及びテトラヒドロフラン 8 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点  $> 209^{\circ}\text{C}$  (dec.) を有する目的化合物の黄褐色粉末 0.33 g が得られた。

- 15      $^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.07 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.25 (3H, s), 4.87 (2H, s), 7.38 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.48 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.60 (1H, s), 7.70 (2H, t,  $J = 4.3$  Hz), 7.92 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.96 (1H, dd,  $J = 2.5$  and  $8.7$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 12.18 (1H, br, s, 重水の添加で消失), 14.06 (1H, br, s, 重水の添加で消失)。

- 20     (実施例 111)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-ビフェニル)アミド (化合物番号1-317)

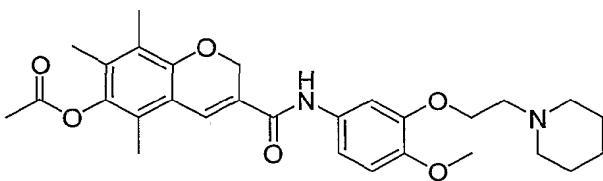


参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 1.00 g、オキサリクロリド 0.38 ml、ジメチルホルムアミド 1 滴、無水テトラヒドロフラン 30 ml、2-アミノビフェニル 0.67 g  
5 及び無水ジメチルアセトアミド 10 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 168-170℃を有する目的化合物の褐色粉末 1.34 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.77 (2H, s), 7.31-7.52 (10H, m), 9.65 (1H, s, 重水の添加で  
10 消失)。

#### (実施例 112)

6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[4-  
15 メトキシ-3-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミド (化合物番号 1-359)

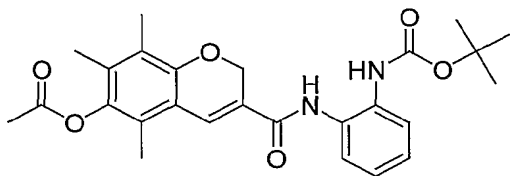


実施例 68 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) アミド 0.50 g、  
1-ピペリジンエタノール 0.17 ml、1, 1'-アゾジカルボニルジピペリジン 0.63 g、トリブチルホスフィン 0.63 ml 及び無水トルエン 10 ml を用い  
20 実施例 79 に準じて反応させると、融点 138-139℃を有する目的化合物の黄色結晶 0.44 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>) 1.3-1.45 (2H, m), 1.45-1.55 (4H, m), 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.4-2.5 (4H, br m), 2.66 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.74 (3H, s), 4.01 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.89 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.3 and 8.7 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.60 (1H, s), 9.90 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 1 1 3)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)アミド (化合物番号 1-331)



10

参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 2.00 g、オキサリルクロリド 0.63 ml、無水テトラヒドロフラン 60 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、参考例 44 で得られた 2-アミノフェニルカルバミン酸-tert-ブチルエステル 1.51 g 及びトリエチルアミン 1.0 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 159-160°C を有する目的化合物の白色結晶 3.02 g が得られた。

15

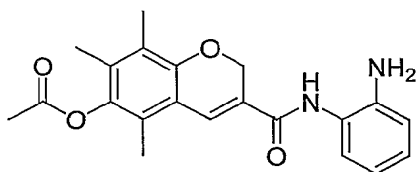
<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>) 1.45 (9H, s), 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.90 (2H, s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.63 (1H, s), 8.54 (1H, s, 重水の添加で消失), 9.68 (1H, s, 重水の添加で消失)。

20

(実施例 1 1 4)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-アミノフェニル)アミド (化合物番号 1-326)

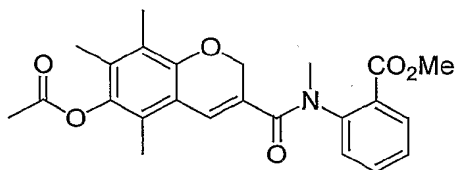
25



- 実施例 113 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロ  
 メン-3-カルボン酸 (2-アミノフェニル) アミド 1.  
 10 g 及び 4 規定塩酸-ジオキサン 10 ml の混合物を室温で 1 時間攪拌したの  
 ち、反応溶液より溶剤を留去し、得られた残渣に氷水を加え、炭酸水素ナトリウム  
 水溶液及びジイソプロピルエーテルを加え室温で攪拌した。析出した結晶濾取し、  
 ジイソプロピルエーテルより再結晶すると、融点 182-184°C を有する目的化  
 合物の黄色結晶 0.77 g が得られた。
- <sup>1</sup>H-NMR スペクトル ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 2.00 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.13 (3H, s),  
 2.35 (3H, s), 4.89 (2H, s), 4.89 (2H, s, 重水の添加で消失), 6.58 (1H, t, J  
 = 7.3 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.90-7.0 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 6.9  
 Hz), 7.66 (1H, s), 9.50 (1H, s, 重水の添加で消失)。

15 (実施例 115)

2-[(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カル  
 ボニル) メチルアミノ] 安息香酸メチルエステル (化合物番号 1-287)



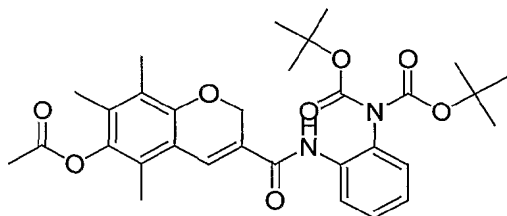
- 参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン  
 -3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.16 ml、無水テトラヒド  
 ロフラン 10 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、N-メチルアントラニル酸メチル  
 エステル 0.26 g 及び無水ジメチルアセトアミド 5 ml を用い実施例 29 に準じ  
 て反応させると、融点 157-158°C を有する目的化合物の黄色結晶 0.76 g

が得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>) 1.62 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.98 (3H, s),  
2.29 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.3-4.5 (2H, m), 6.37 (1H, s), 7.4-7.5  
5 (1H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 7.0 Hz)。

(実施例 116)

6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-  
ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)アミド (化合物番号1-332)



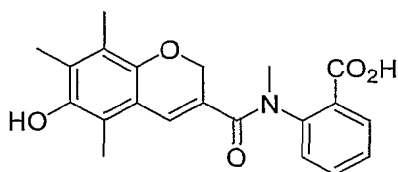
10

参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン  
-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリクロリド 0.16 ml、無水テトラヒド  
ロフラン 10 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、参考例 45 で得られた N, N-ジ  
-tert-ブトキシカルボニル-1, 2-フェニレンジアミン 0.56 g 及び無水ジメ  
15 チルアセトアミド 5 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 154-1  
55°C を有する目的化合物の白色結晶 0.71 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>) 1.34 (18H, s), 2.00 (3H, s), 2.08 (3H, s),  
2.10 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.84 (2H, s), 7.2-7.3 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, m),  
20 7.4-7.5 (1H, m), 7.58 (1H, s), 9.75 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 117)

2-[(6-ヒドロキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カル  
ボニル)メチルアミノ]安息香酸 (化合物番号 1-128)

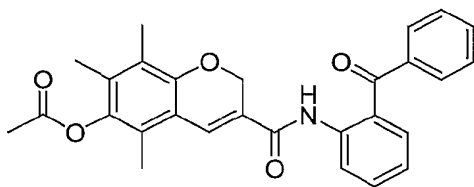


実施例 115 で得られた 2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)メチルアミノ]安息香酸メチルエステル 0.25 g、2 規定水酸化カリウム水溶液 3 ml 及びメタノール 3 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点  $> 140^{\circ}\text{C}$  (dec.) を有する目的化合物の淡黄色結晶 0.20 g が得られた。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.71 (3H, s), 1.94 (3H, s), 2.02 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.2-4.5 (2H, m), 6.35 (1H, s), 7.4-7.5 (1H, m), 7.55 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.66 (1H, dt,  $J = 1.4$  and 7.7 Hz), 7.71 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.82 (1H, dd,  $J = 1.3$  and 7.9 Hz), 13.23 (1H, br s, 重水の添加で消失)。

(実施例 118)

15 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-ベンゾイルフェニル)アミド (化合物番号 1-301)

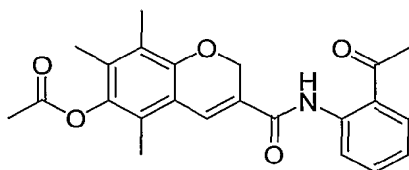


参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.16 ml、無水テトラヒドロフラン 10 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、2-アミノベンゾフェノン 0.36 g 及び無水ジメチルアセトアミド 5 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点  $219-220^{\circ}\text{C}$  を有する目的化合物の黄色結晶 0.65 g が得られた。

$^1\text{H}$ -NMRスペクトル ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.98 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.66 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.7 (8H, m), 10.36 (1H, s, 重水の添加で消失)。

5 (実施例 119)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-アセチルフェニル)アミド (化合物番号1-300)

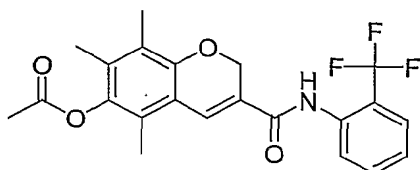


参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50g、オキサリルクロリド0.16ml、無水テトラヒドロフラン10ml、ジメチルホルムアミド2滴、2-アミノアセトフェノン0.24g及び無水ジメチルアセトアミド5mlを用い実施例29に準じて反応させと、融点195-196℃を有する目的化合物の黄色結晶0.71gが得られた。

15  $^1\text{H}$ -NMRスペクトル ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 2.02 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.68 (3H, s), 4.96 (2H, s), 7.26 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.59 (1H, s), 7.66 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 8.08 (1H, dd,  $J = 1.2$  and  $8.0$  Hz), 8.47 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 12.05 (1H, s, 重水の添加で消失)。

20 (実施例 120)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-トリフルオロメチルフェニル)アミド (化合物番号1-303)



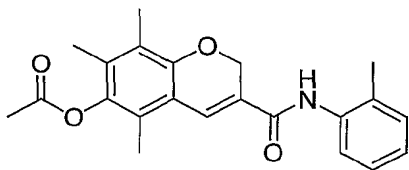


参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.16 ml、無水テトラヒドロフラン 10 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、2-アミノベンゾトリフルオリド 0.23 ml 及び無水ジメチルアセトアミド 5 ml を用い実施例 29 に準じて反応  
 5 させると、融点 168-169℃を有する目的化合物の白色結晶 0.59 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.54 (1H, t, J = 8.0  
 10 Hz), 7.70 (1H, s), 7.73 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.5 Hz), 9.98 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 121)

6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-メチルフェニル) アミド (化合物番号 1-302)  
 15

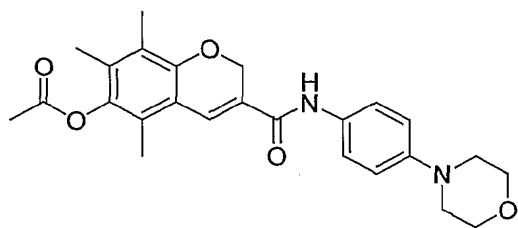


参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.16 ml、無水テトラヒドロフラン 10 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、o-トルイジン 0.19 ml 及び  
 20 無水ジメチルアセトアミド 5 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 150-151℃を有する目的化合物の淡褐色結晶 0.64 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.90 (2H, s), 7.1-7.3 (4H, m), 7.68 (1H, s), 9.72  
 25 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 1 2 2)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(4-モルホリノフェニル)アミド (化合物番号1-336)



- 5 参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.16 ml、無水テトラヒドロフラン 10 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、4-モルホリノアニリン 0.32 g 及び無水ジメチルアセトアミド 5 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 235-237°C を有する目的化合物の灰白色結晶 0.64 g が得られた。

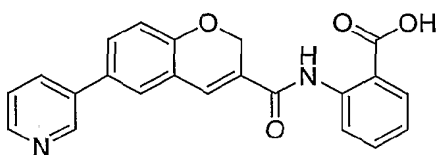
10

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.00 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.07 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.74 (4H, t, J = 4.6 Hz), 4.89 (2H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.60 (1H, s), 9.89 (1H, s, 重水の添加で消失)。

15

(実施例 1 2 3)

2-{[6-(3-ピリジル)-2H-クロメン-3-カルボニル]アミノ}安息香酸 (化合物番号1-355)



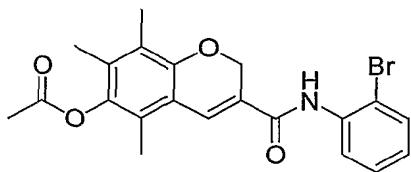
- 20 実施例 106 で得られた 2-{[6-(3-ピリジル)-2H-クロメン-3-カルボニル]アミノ}安息香酸メチルエステル 28 mg、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml、メタノール 0.5 ml 及びテトラヒドロフラン 0.5 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点 > 244°C (dec.) を有する目的化

合物の黄色粉末 22.4 mg が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 5.12 (2H, d, J = 0.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 (1H, t, J = 4.1 Hz), 7.23-7.50 (2H, m), 7.63-7.69 (2H, m),  
 5 7.74 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.4 Hz),  
 8.08 (1H, d, J = 4.3 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.56 (2H, t, J = 7.1 Hz),  
 8.89 (1H, s), 11.89 (1H, s, 重水の添加で消失), 13.83 (1H, br, s, 重水の添加で消失)。

10 (実施例 124)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-ブロモフェニル)アミド (化合物番号1-316)



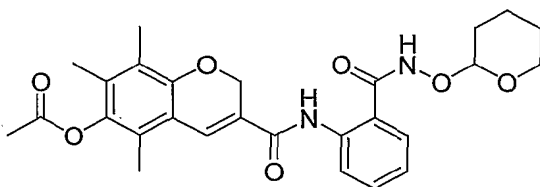
参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン  
 15 -3-カルボン酸 5.00 g、オキサリルクロリド 1.89 ml、ジメチルホルム  
 アミド 3 滴、無水テトラヒドロフラン 150 ml、2-ブロモアニリン 3.11 g  
 及び無水ジメチルアセトアミド 50 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、  
 融点 173-177°C を有する目的化合物の黄色粉末 7.20 g が得られた。

20 <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.13 (3H, s),  
 2.35 (3H, s), 4.90 (2H, s), 7.21 (1H, ddd, J = 1.1, 7.7 and 7.7 Hz), 7.42 (1H,  
 ddd, J = 1.1, 7.7 and 7.7 Hz), 7.51 (1H, t, J = 3.9 Hz), 7.70 (1H, d, J = 0.9  
 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.90 (1H, s, 重水の添加で消失)。

25 (実施例 125)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[2

— (オーテトラヒドロピラン—2—イル—オキシカルバモイル) フェニル] アミド  
(化合物番号1-299)

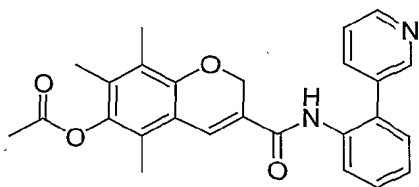


参考例 24 で得られた 2- (6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-イル) ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-4-オン 0.50 g、  
5 O- (テトラヒドロピラン-2-イル) -ヒドロキシルアミン 0.47 g の無水ピリジン溶液 10 ml を 60℃ で 4.5 時間、100℃ で 5 時間攪拌した。反応溶液より溶剤を留去し得られた残渣に水を加え、2 規定塩酸水溶液で酸性としたのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) に付すと、融点 184-186℃ を有する目的化合物の黄色粉末 0.48 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>) 1.55 (3H, t, J=3.3 Hz), 1.74 (3H, s), 2.01  
15 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.53 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.02-4.09 (1H, m), 4.94 (2H, s), 5.07 (1H, s), 7.19 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.53 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 11.58 (1H, s, 重水の添加で消失), 11.95 (1H, s, 重水の添加で消失)。

20 (実施例 126)

6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 [2- (3-ピリジル) フェニル] アミド (化合物番号1-320)

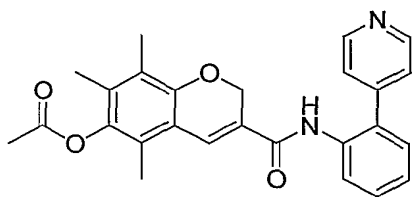


実施例 124 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロ  
 メン-3-カルボン酸 (2-ブロモフェニル) アミド 1.00 g、ピリジン-3-  
 ボロン酸 0.29 g、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 0.  
 11 g、2M 炭酸カリウム水溶液 2.3 ml の無水ジメチルホルムアミド溶液 20  
 5 ml を 80℃ で 9.75 時間攪拌し、室温で一夜放置した。反応溶液より溶剤を留  
 去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗  
 浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのちシリカゲ  
 ルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、さらにジイソプロピルエーテ  
 ルを加え超音波を与えて析出した結晶を濾取すると、融点 185-187℃ を有す  
 10 る目的化合物の淡褐色粉末 0.16 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.99 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s),  
 2.34 (3H, s), 4.75 (2H, s), 7.39-7.50 (6H, m), 7.83 (1H, ddd, J = 2.9, 4.9  
 and 4.9 Hz), 8.52 (1H, dd, J = 1.6 and 4.7 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.83  
 15 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 127)

6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[2  
 - (4-ピリジル) フェニル] アミド (化合物番号 1-321)



20

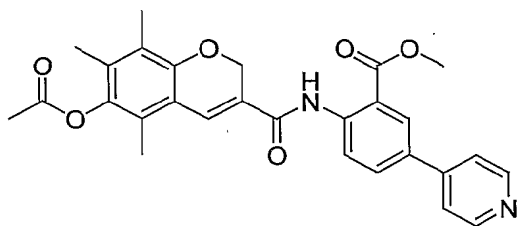
参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン  
 -3-カルボン酸 0.34 g、オキサリルクロリド 0.13 ml、ジメチルホルム  
 アミド 1 滴、無水テトラヒドロフラン 12 ml、参考例 47 で得られた 2-(4-  
 ピリジル) アニリン 0.21 g 及び無水ジメチルアセトアミド 7 ml を用い実施例  
 25 29 に準じて反応させると、融点 217-219℃ を有する目的化合物の褐色粉末  
 0.44 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.99 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.78 (2H, s), 7.39-7.50 (7H, m), 8.60 (2H, dd, J = 1.1 and 4.7 Hz), 9.87 (1H, s, 重水の添加で消失)。

5

(実施例 128)

2-[(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-5-(4-ピリジル)安息香酸メチルエステル (化合物番号1-70)

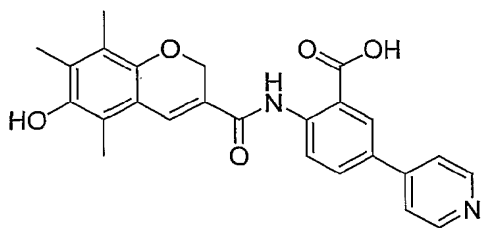


- 10 参考例5で得られた6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.28g、オキサリルクロリド0.11ml、ジメチルホルムアミド1滴、無水テトラヒドロフラン12ml、参考例48で得られた2-アミノ-5-(4-ピリジル)安息香酸メチルエステル0.23g及び無水ジメチルアセトアミド6mlを用い実施例29に準じて反応させると、融点260-262℃を  
15 有する目的化合物の黄色粉末0.13gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.02 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.97 (2H, s), 7.63 (1H, s), 7.75 (2H, t, J = 3.0 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 2.1 and 8.7 Hz), 8.33 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.49 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.65 (2H, d, J = 5.9 Hz), 11.25 (1H, s, 重水の添加で消失)。  
20

(実施例 129)

2-[(6-ヒドロキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-5-(4-ピリジル)安息香酸 (化合物番号1-150)

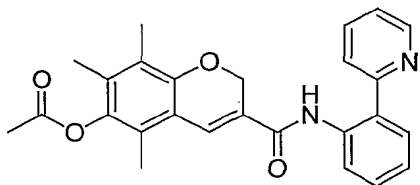


実施例 128 で得られた 2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2  
H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-5-(4-ピリジル)安息香酸メチル  
エステル 80 mg、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 1.0 ml 及びメタノール 2 m  
5 l を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点  $> 273^{\circ}\text{C}$  (dec.) を有する  
目的化合物の黄褐色粉末 38 mg が得られた。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.07 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.26 (3H, s),  
4.87 (2H, s), 7.61 (1H, s), 7.77 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.94 (1H, s, 重水の  
10 添加で消失), 8.12-8.16 (2H, m), 8.43 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 8.66 (2H, s), 8.77  
(1H, d,  $J = 8.8$  Hz, 重水の添加で消失), 12.15 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 130)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[2  
15 - (2-ピリジル)フェニル]アミド (化合物番号 1-319)

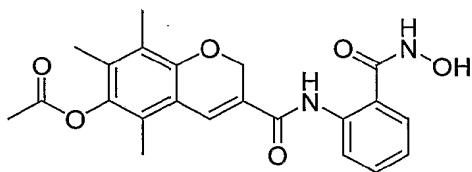


参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン  
-3-カルボン酸 0.80 g、オキサリルクロリド 0.30 ml、ジメチルホルム  
アミド 1 滴、無水テトラヒドロフラン 26 ml、参考例 50 で得られた 2-(2-  
20 ピリジル)アニリン 0.49 g 及び無水ジメチルアセトアミド 16 ml を用い実施  
例 29 に準じて反応させると、融点  $209 - 211^{\circ}\text{C}$  を有する目的化合物の淡黄色  
粉末 60.2 mg が得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.02 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.36 (3H, s), 4.96 (2H, s), 7.25-7.29 (1H, m), 7.45-7.49 (3H, m), 7.91 (1H, dd, J = 1.2 and 8.0 Hz), 8.02 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.04 (1H, d, J = 1.5 Hz),  
 5 8.46 (1H, t, J = 4.3 Hz), 8.74 (1H, d, J = 4.7 Hz), 12.73 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 131)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[2-  
 10 - (ヒドロキシカルバモイル) フェニル] アミド (化合物番号 1-298)



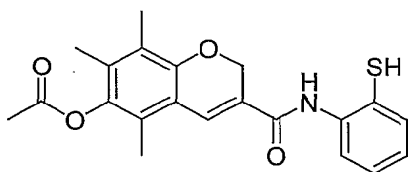
参考例 51 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 [2-(ベンジルオキシカルバモイル) フェニル] アミド 0.25 g、10%パラジウム炭素 0.050 g、メタノール 40 ml 及びテトラヒドロフラン 25 ml を用い実施例 82 に準じて反応させると、融点 195-197℃  
 15 を有する目的化合物の淡黄色粉末 0.12 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.02 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.36 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.13-7.18 (1H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.68 (1H, t, J = 4.0 Hz), 8.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.36 (1H, br, s, 重水の添加で消失), 12.00 (1H, s, 重水の添加で消失)。  
 20

(実施例 132)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-  
 25 -メルカプトフェニル) アミド (化合物番号 1-314)



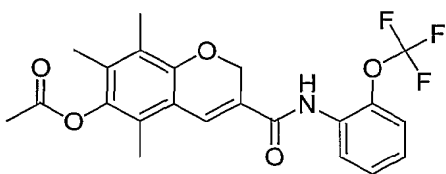


参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50g、オキサリルクロリド0.16ml、無水テトラヒドロフラン15ml、ジメチルホルムアミド2滴、2-アミノチオフェノール0.19ml及びトリエチルアミン0.25mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点167-172℃を有する目的化合物の黄色結晶0.47gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.87 (2H, s), 7.2-7.4 (3H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.71 (1H, s), 10.15 (1H, s, 重水の添加で消失)。

### (実施例133)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-トリフルオロメトキシフェニル)アミド (化合物番号 1-309)



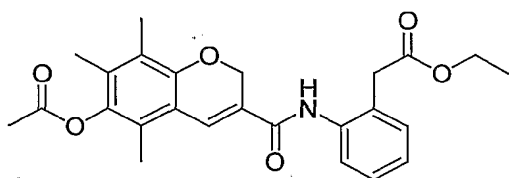
参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50g、オキサリルクロリド0.16ml、無水テトラヒドロフラン15ml、ジメチルホルムアミド2滴、2-トリフルオロメトキシアニリン塩酸塩0.39g及びトリエチルアミン0.50mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点168-170℃を有する目的化合物の黄色結晶0.64gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.13 (3H, s),

2.35 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 7.70 (1H, s), 10.04 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 134)

- 5 2-(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニルアミノ)フェニル酢酸エチルエステル (化合物番号1-304)

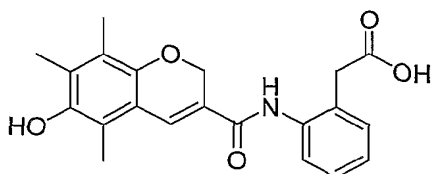


- 10 参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50g、オキサリルクロリド0.16ml、無水テトラヒドロフラン15ml、ジメチルホルムアミド2滴、参考例53で得られた2-アミノフェニル酢酸エチルエステル0.32ml及びトリエチルアミン0.50mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点142-143℃を有する目的化合物の褐色結晶0.78gが得られた。

- 15  $^1\text{H}$ -NMRスペクトル ( $\delta$  ppm、DMSO- $d_6$ ) 1.10 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.71 (2H, s), 4.01 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.88 (2H, s), 7.2-7.3 (1H, m), 7.3-7.4 (3H, m), 7.62 (1H, s), 9.82 (1H, s, 重水の添加で消失)。

- 20 (実施例 135)

2-(6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニルアミノ)フェニル酢酸 (化合物番号1-339)

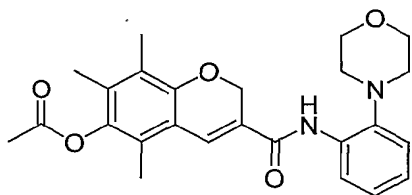


実施例 134 で得られた 2-(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニルアミノ)フェニル酢酸エチルエステル 0.40 g、2 規定水酸化カリウム水溶液 4 ml 及びメタノール 4 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点 137-141 °C を有する目的化合物の黄色結晶 0.28 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.05 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.65 (2H, s), 4.78 (2H, s), 7.19 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.62 (1H, s), 7.85 (1H, s, 重水の添加で消失), 9.77 (1H, s, 重水の添加で消失), 12.41 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 136)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-モルホリノフェニル)アミド (化合物番号 1-324)



15

参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.16 ml、無水テトラヒドロフラン 15 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、2-モルホリノアニリン 0.32 g 及びトリエチルアミン 0.50 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 214-216 °C を有する目的化合物の褐色結晶 0.77 g が得られた。

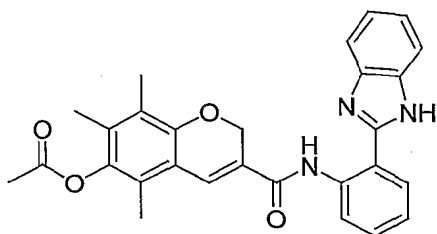
20

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.02 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.86 (4H, t, J = 4.4 Hz), 3.78 (4H, t, J = 4.4 Hz), 4.96 (2H, s), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.95-8.05 (1H, m), 9.46 (1H, s, 重水の添加で消失)。

25

(実施例 137)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[2-(1H-ベンツイミダゾール-2-イル)フェニル]アミド (化合物番号1-322)

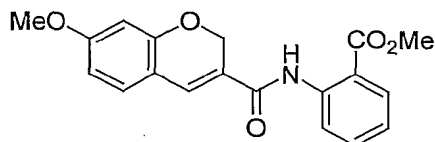


- 5 参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50g、オキサリルクロリド0.16ml、無水テトラヒドロフラン15ml、ジメチルホルムアミド2滴、2-(2-アミノフェニル)ベンツイミダゾール0.28g及びトリエチルアミン0.50mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点275-277℃を有する目的化合物の淡褐色結晶0.77gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.04 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.38 (3H, s), 5.09 (2H, s), 7.3-7.35 (3H, m), 7.53 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.6-7.65 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.82 (1H, t, J = 8.4 Hz), 13.28 (1H, s, 重水の添加で消失), 13.57 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 138)

2-[(7-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル (化合物番号1-344)



20

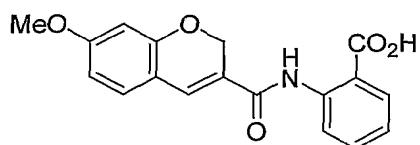
参考例55で得られた7-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸0.28g、アントラニル酸メチルエステル0.17g、四塩化炭素0.51g、トリフェニルホスフィン0.87g及び無水ジメチルアセトアミド10mlを用い実施例9

7に準じて反応させると、融点125-128℃を有する目的化合物の淡黄色粉末0.24gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.78 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.00 (2H, s),  
 5 6.50-6.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.59-6.61 (1H, dd, J = 23.7 and 8.7 Hz), 7.20-7.24 (1H, m),  
 7.27-7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (1H, s), 7.63-7.68 (1H, m),  
 7.97-8.00 (1H, dd, J = 1.4 and 7.8 Hz), 8.38-8.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.17 (1H, s)。

10 (実施例139)

2-[(7-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸 (化合物番号1-343)

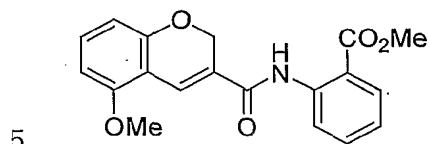


実施例138で得られた2-[(7-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル0.15g、1規定水酸化ナトリウム水溶液  
 15 3ml及びジメチルホルムアミド15mlの混合物を室温で5分間超音波照射したのち、一夜放置した。反応混合物に水を加え2規定塩酸水溶液で酸性に調整したのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのち析出物をジイソプロピルエーテル  
 20 を用いて濾取、洗浄すると融点220-221℃を有する目的物の淡黄色粉末0.08gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.78 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.50-6.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.58-6.61 (1H, dd, J = 2.7 and 8.6 Hz), 7.16-7.20 (1H, m),  
 25 7.24-7.26 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (1H, s), 7.61-7.65 (1H, m), 8.02-8.05 (1H, dd, J = 1.7 and 7.9 Hz), 8.56-8.58 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.84 (1H, s),  
 13.83-13.82 (1H, br)。

(実施例 140)

2-[(5-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸メ  
チルエステル (化合物番号1-358)



参考例 57 で得られた 5-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.28 g、アントラニル酸メチルエステル 0.17 g、四塩化炭素 0.51 g、トリフェニルホスフィン 0.87 g 及び無水ジメチルアセトアミド 10 ml を用い実施例 97 に準じて反応させると、融点 147-149℃を有する目的化合物の淡黄色粉末 0.29 g が得られた。

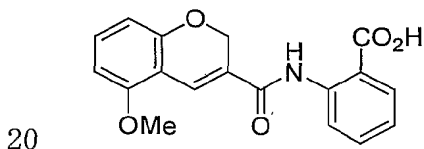
10

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.88 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.96 (2H, s), 6.53-6.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.67-6.69 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.21-7.29 (2H, m), 7.62-7.69 (1H, m), 7.96-7.99 (1H, dd, J = 1.5 and 8.0 Hz), 8.35-8.38 (1H, d, J = 9.0 Hz), 11.21 (1H, s)。

15

(実施例 141)

2-[(5-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸 (化合物番号1-357)



実施例 140 で得られた 2-[(5-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル 0.15 g、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 3 ml 及びジメチルホルムアミド 15 ml を用い実施例 139 に準じて反応させると、融点 249-251℃を有する目的化合物の淡黄色粉末 0.11 g が得られた。

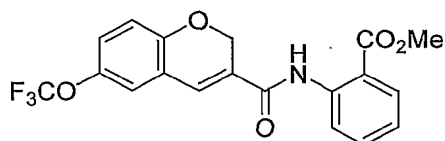
25

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>) 3.86 (3H, s), 4.96 (2H, d, J = 1.0 Hz), 6.53-6.55 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.67-6.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.25-7.29 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.59-7.65 (2H, m) 8.03-8.05 (1H, dd, J = 1.6 and 8.0 Hz), 8.59-8.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 12.01 (1H, s), 13.90-13.88 (1H, br)。

(実施例 1 4 2)

2-[(6-トリフルオロメトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]

10 安息香酸メチルエステル (化合物番号1-354)



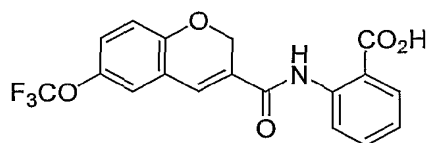
参考例 5 9 で得られた 6-トリフルオロメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.36 g、アントラニル酸メチルエステル 0.17 g、四塩化炭素 0.51 g、トリフェニルホスフィン 0.87 g 及び無水ジメチルアセトアミド 10 ml を用い実施例 9 7 に準じて反応させると、融点 122-123℃を有する目的化合物の淡黄白色粉末 0.19 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>) 3.90 (3H, s), 5.08 (2H, d, J = 1.1 Hz), 6.99-7.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.23-7.30 (2H, m), 7.44-7.47 (2H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 7.98-8.00 (1H, dd, J = 1.7 and 7.9 Hz), 8.33-8.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 11.16 (1H, s)。

(実施例 1 4 3)

2-[(6-トリフルオロメトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ]

25 安息香酸 (化合物番号1-353)

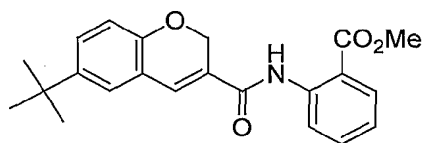


実施例 1 4 2 で得られた 2-[(6-トリフルオロメトキシ-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸メチルエステル 0. 1 2 g、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 3 m l 及びジメチルホルムアミド 1 5 m l を用い実施例 1 3 9 に準  
5 じて反応させると、融点 2 1 5 - 2 1 6 °C を有する目的化合物の淡黄白色粉末 0. 0 8 5 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>) 5.10 (2H, s), 6.99-7.01 (1H, d, J = 8.8 Hz),  
7.17-7.21 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.60-7.64 (1H, m), 8.03-8.06 (1H, dd, J =  
10 1.4 and 7.6 Hz), 8.53-8.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 12.01-12.18 (1H, br),  
13.86-13.87 (1H, br)。

(実施例 1 4 4)

2-[(6-t-ブチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸  
15 メチルエステル (化合物番号 1-350)



参考例 6 1 で得られた 6-t-ブチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0. 3  
2 g、アントラニル酸メチルエステル 0. 1 7 g、四塩化炭素 0. 5 1 g、トリフ  
ェニルホスフィン 0. 8 7 g 及び無水ジメチルアセトアミド 1 0 m l を用い実施例  
20 9 7 に準じて反応させると、融点 1 0 3 - 1 0 4 °C を有する目的化合物の淡黄色粉  
末 0. 2 2 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>) 1.28 (9H, s), 3.91 (3H, s), 4.99 (2H, s),  
6.82-6.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.22-7.26 (1H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 7.43 (1H,  
25 s), 7.64-7.68 (1H, m), 7.98-8.01 (1H, dd, J = 1.4 and 8.0 Hz), 8.38-8.40 (1H,

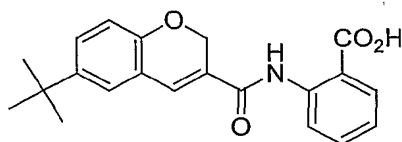


m), 11.20 (1H, s)。

(実施例 1 4 5)

2-[(6-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸

5 (化合物番号1-349)

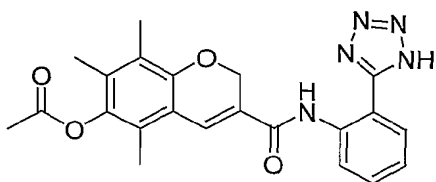


実施例 1 4 4 で得られた 2-[(6-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボ  
ニル) アミノ] 安息香酸メチルエステル 0.15 g、1 規定水酸化ナトリウム水溶  
液 3 ml 及びジメチルホルムアミド 15 ml を用い実施例 1 3 9 に準じて反応さ  
10 せると、融点 211-212℃を有する目的化合物の淡黄白色粉末 0.045 g が  
得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.27 (9H, s), 5.00 (2H, s), 6.82-6.84 (1H,  
m), 7.16-7.20 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.31-7.33 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.60-  
15 7.64 (1H, m), 8.03-8.06 (1H, dd, J = 1.4 and 7.9 Hz), 8.56-8.58 (1H, m),  
12.06-12.09 (1H, br), 13.85-13.86 (1H, br)。

(実施例 1 4 6)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[2-  
20 (1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] アミド (化合物番号1-318)



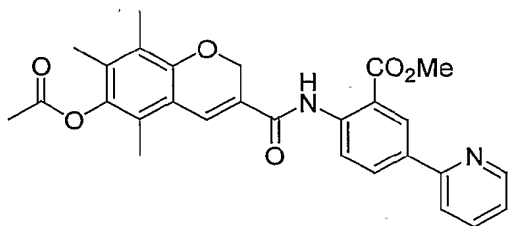
参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン  
-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.16 ml、テトラヒドロフ  
ラン 10 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、2-(1H-テトラゾール-5-イル)

フェニルアミン 0.29 g 及び無水ジメチルアセトアミド 5 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 248–250℃を有する目的化合物の黄色結晶 0.10 g が得られた。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.02 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.98 (2H, s), 7.34 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.80 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 11.51 (1H, s, 重水の添加で消失)。

10 (実施例 147)

2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-5-(2-ピリジル)安息香酸メチルエステル (化合物番号 1-68)



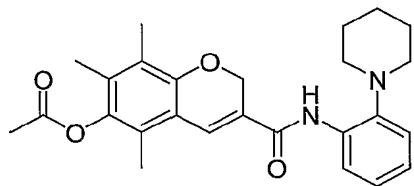
- 参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.16 ml、無水テトラヒドロフラン 10 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、参考例 62 で得られた 2-アミノ-5-(2-ピリジル)安息香酸メチルエステル 0.41 g 及び無水ジメチルアセトアミド 5 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 260–262℃を有する目的化合物の淡黄色結晶 0.60 g が得られた。

20

- <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.02 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.98 (2H, s), 7.38 (1H, dd, J = 5.0 and 7.4 Hz), 7.63 (1H, s), 7.91 (1H, dt, J = 1.8 and 7.7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.37 (1H, dd, J = 2.2 and 8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.69 (1H, d, J = 3.8 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.2 Hz), 11.32 (1H, s, 重水の添加で消失)。
- 25

(実施例 1 4 8)

6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[2-(1-ピペリジノ)フェニル]アミド (化合物番号1-323)



5

参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.16 ml、無水テトラヒドロフラン 15 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、2-(1-ピペリジノ)アニリン 0.32 g 及びトリエチルアミン 0.50 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 139-140°C を有する目的化合物の淡褐色結晶 0.74 g が得られた。

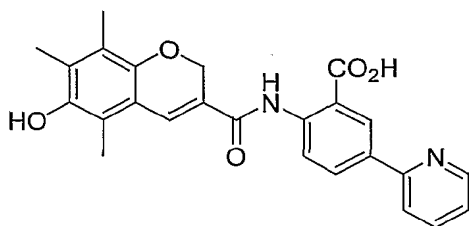
10

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.5-1.6 (2H, m), 1.65-1.75 (4H, m), 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.80 (4H, t, J = 5.1 Hz), 4.96 (2H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.2-7.25 (1H, m), 7.55 (1H, s), 8.0-8.05 (1H, m), 9.40 (1H, s, 重水の添加で消失)。

15

(実施例 1 4 9)

2-[(6-ヒドロキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-5-(2-ピリジル)安息香酸 (化合物番号1-137)



20

実施例 1 4 7 で得られた 2-[(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-5-(2-ピリジル)安息香酸メチル

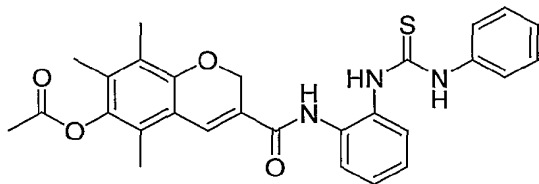
エステル 0.15 g、2 規定水酸化カリウム水溶液 2 ml、メタノール 2 ml 及びテトラヒドロフラン 2 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点  $> 229^{\circ}\text{C}$  を有する目的化合物の黄色結晶 0.088 g が得られた。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.07 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.25 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.34 (1H, dd,  $J = 5.4$  and  $7.3$  Hz), 7.62 (1H, s), 7.88 (1H, dt,  $J = 1.8$  and  $7.7$  Hz), 7.92 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.97 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.27 (1H, dd,  $J = 2.1$  and  $8.8$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.81 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 13.05 (1H, s, 重水の添加で消失)。

10

(実施例 150)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸{2-  
-[3-フェニル(チオウレイド)フェニル]}アミド (化合物番号 1-335)



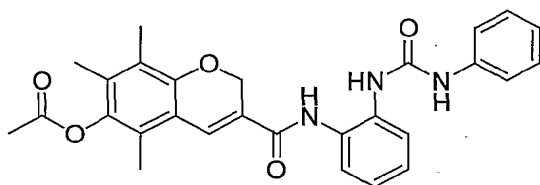
- 15 実施例 114 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-アミノフェニル)アミド 0.30 g、フェニルイソチオシアネート 0.12 ml の無水テトラヒドロフラン溶液 8 ml を室温で 2 時間攪拌し、無水ジメチルホルムアミド 16 ml を加え、さらに  $40^{\circ}\text{C}$  で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し得られた残査にジイソプロピルエーテルを加えて超音波振動を与えた。析出した結晶を濾取、乾燥すると、融点  $170-171^{\circ}\text{C}$  を有する目的化合物の白色結晶 0.32 g が得られた。

- 25  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.01 (3H, s), 2.10 (6H, s), 2.35 (3H, s), 4.83 (2H, s), 7.17 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.25-7.3 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.5 (3H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 8.93 (1H, s, 重水の添加で消失), 10.00 (1H,

s, 重水の添加で消失), 10.13 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 1 5 1)

5 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[2-  
- (3-フェニルウレイド) フェニル] アミド (化合物番号1-334)



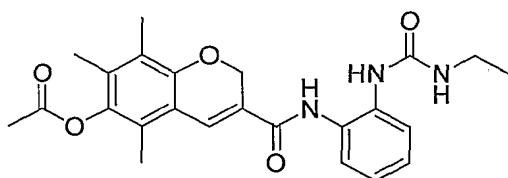
10 実施例 1 1 4 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロ  
メン-3-カルボン酸(2-アミノフェニル)アミド 0.30 g、フェニルイソシア  
ネート 0.11 ml の無水ジメチルホルムアミド溶液 8 ml を 40℃ で 30 分間攪  
拌した。室温で一晩放置したのち、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。  
抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤  
を留去し得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて超音波振動を与えた。析  
出した結晶を濾取、乾燥すると、融点 207-208℃ を有する目的化合物の黄色  
結晶 0.33 g が得られた。

15

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s),  
2.35 (3H, s), 4.94 (2H, s), 6.96 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.05 (1H, t, J = 7.3  
Hz), 7.2-7.4 (4H, m), 7.45 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.75 (1H, s), 7.9-8.0 (1H,  
m), 8.00 (1H, s, 重水の添加で消失), 9.23 (1H, s, 重水の添加で消失), 9.89 (1H,  
20 s, 重水の添加で消失)。

(実施例 1 5 2)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[2-  
- (3-エチルウレイド) フェニル] アミド (化合物番号1-333)

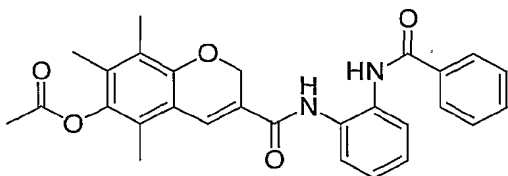


実施例 114 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロ  
 メン-3-カルボン酸(2-アミノフェニル)アミド 0.30 g、エチルイソシアネ  
 ート 0.08 ml 及び無水ジメチルホルムアミド 8 ml を用い実施例 151 に準じ  
 5 て反応させると、融点 186-188℃を有する目的化合物の黄色結晶 0.30 g  
 が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.05 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.01 (3H, s), 2.09  
 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.10-3.15 (2H, m), 4.92 (2H, s), 6.75  
 10 (1H, t, J = 5.4 Hz, 重水の添加で消失), 6.95-7.05 (1H, m), 7.1-7.2 (1H, m),  
 7.3-7.4 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.75-7.85 (1H, m), 7.84 (1H, s, 重水の添加  
 で消失), 9.98 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 153)

15 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2  
-ベンゾイルアミノフェニル)アミド (化合物番号 1-328)

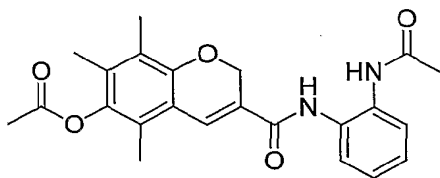


実施例 114 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロ  
 メン-3-カルボン酸(2-アミノフェニル)アミド 0.30 g、トリエチルアミン  
 20 0.11 ml、ベンゾイルクロライド 0.10 ml 及び無水ジメチルホルムアミド  
 8 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 211-213℃を有する目的  
 化合物の黄色結晶 0.11 g が得られた。

$^1\text{H}$ -NMRスペクトル ( $\delta$  ppm、 $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.91 (2H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.5-7.75 (6H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 9.90 (1H, s, 重水の添加で消失), 10.01 (1H, s, 重水の添加で消失)。

5 (実施例 154)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-アセチルアミノフェニル)アミド (化合物番号1-327)

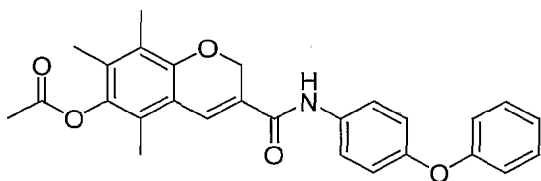


10 実施例 114 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(2-アミノフェニル)アミド 0.30 g、トリエチルアミン 0.11 ml、無水酢酸 0.10 ml 及び無水ジメチルホルムアミド 8 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 250-252°C を有する目的化合物の黄色結晶 0.20 g が得られた。

15  $^1\text{H}$ -NMRスペクトル ( $\delta$  ppm、 $\text{DMSO}-d_6$ ) 2.01 (3H, s), 2.09 (6H, s), 2.13 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.91 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.5-7.7 (3H, m), 9.65 (1H, s, 重水の添加で消失), 9.71 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 155)

20 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(4-フェノキシフェニル)アミド (化合物番号1-311)



参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン

ー3-カルボン酸0.50g、オキサリルクロリド0.16ml、無水テトラヒドロフラン15ml、ジメチルホルムアミド2滴、4-フェノキシアニリン0.34g及びトリエチルアミン0.50mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点185-186℃を有する目的化合物の淡黄色結晶0.79gが得られた。

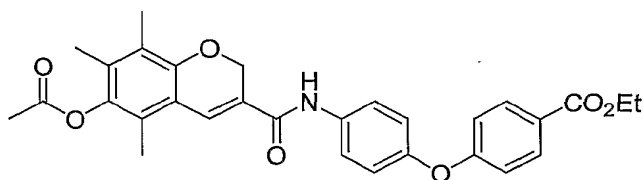
5

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.90 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.38 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.64 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.9 Hz), 10.09 (1H, s, 重水の添加で消失)。

10

(実施例156)

4-{4-[ (6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] フェノキシ} 安息香酸エチルエステル (化合物番号1-312)



15 参考例5で得られた6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50g、オキサリルクロリド0.16ml、無水テトラヒドロフラン15ml、ジメチルホルムアミド2滴、参考例64で得られた4-(4-アミノフェノキシ)安息香酸エチルエステル0.47g及びトリエチルアミン0.50mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点175-177℃を有する目的化合物の淡黄色結晶0.91gが得られた。

20

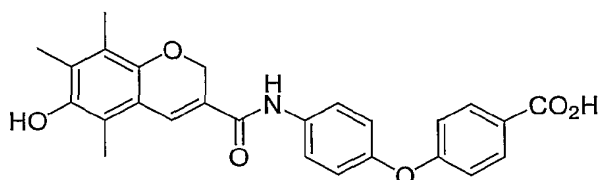
<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.91 (2H, s), 7.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.65 (1H, s), 7.77 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 10.15 (1H, s, 重水の添加で消失)。

25



(実施例 1 5 7)

4- {4- [ (6-ヒドロキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] フェノキシ} 安息香酸 (化合物番号1-342)



- 5 実施例 1 5 6 で得られた 4- {4- [ (6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] フェノキシ} 安息香酸エチルエステル 0.40 g、2 規定水酸化カリウム水溶液 4 ml、メタノール 4 ml 及びテトラヒドロフラン 4 ml を用い実施例 4 3 に準じて反応させると、融点 160-162℃を有する目的化合物の黄色結晶 0.35 g が得られた。

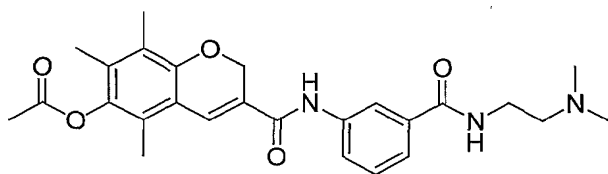
10

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>) 2.06 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.26 (3H, s), 4.80 (2H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.65 (1H, s), 7.77 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.87 (1H, s, 重水の添加で消失), 7.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 10.10 (1H, s, 重水の添加で消失), 12.79 (1H, s, 重水の添加で消失)。

15

(実施例 1 5 8)

6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[3-(2-ジメチルアミノエチルカルバモイル)フェニル]アミド (化合物番号1-295)



20

実施例 3 で得られた 3- [ (6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸 0.30 g、オキサリルクロリド 0.066 ml、テトラヒドロフラン 9 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、N, N-ジ

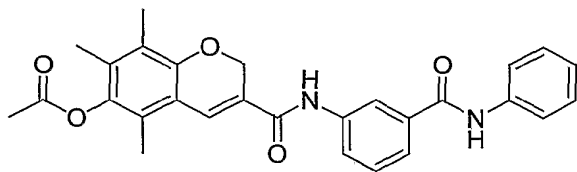
メチルエチレンジアミン0.081ml及びトリエチルアミン0.11mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点105-107℃を有する目的化合物の淡黄色結晶0.32gが得られた。

- 5  $^1\text{H}$ -NMRスペクトル ( $\delta$  ppm、DMSO- $d_6$ ) 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.42 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.3-3.4 (2H, m), 4.91 (2H, s), 7.42 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.71 (1H, s), 7.92 (1H, dd,  $J = 1.6$  and 7.9 Hz), 8.09 (1H, t,  $J = 1.6$  Hz), 8.36 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz, 重水の添加で消失), 10.20 (1H, s, 重水の添加で消失)。

10

(実施例159)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(3-フェニルカルバモイルフェニル)アミド (化合物番号1-296)



- 15 実施例3で得られた3-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸0.30g、オキサリルクロリド0.066ml、無水テトラヒドロフラン9ml、ジメチルホルムアミド2滴、アニリン70mg及びトリエチルアミン0.11mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点139-141℃を有する目的化合物の黄色結晶0.23gが得られた。

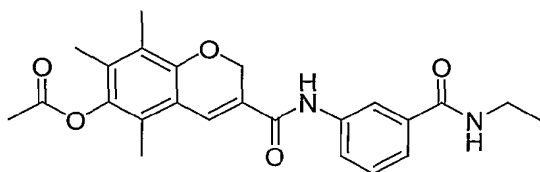
20

- $^1\text{H}$ -NMRスペクトル ( $\delta$  ppm、DMSO- $d_6$ ) 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.36 (3H, s), 4.93 (2H, s), 7.11 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.36 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.51 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.73 (1H, s), 7.78 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.20 (1H, t,  $J = 1.6$  Hz), 10.26 (1H, s, 重水の添加で消失), 10.28 (1H, s, 重水の添加で消失)。

25

(実施例 160)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(3-エチルカルバモイルフェニル)アミド (化合物番号1-290)

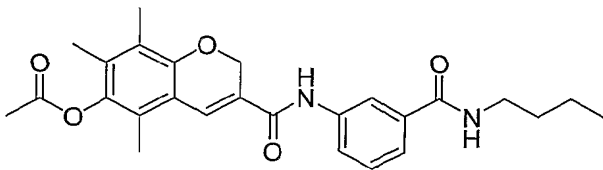


- 5 実施例 3 で得られた 3-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸 0.30 g、オキサリルクロリド 0.066 ml、無水テトラヒドロフラン 9 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、エチルアミン塩酸塩 62 mg 及びトリエチルアミン 0.22 ml を用い実施例 3 に準じて  
10 反応させると、融点 102-106℃を有する目的化合物の淡黄色結晶 0.32 g が得られた。

- <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.12 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.25-3.4 (2H, m), 4.91 (2H, s), 7.42 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.71 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.10 (1H, s), 8.46 (1H, t, J = 5.4 Hz), 10.19 (1H, s, 重水の添加で消  
15 失)。

(実施例 161)

- 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(3-ブチルカルバモイルフェニル)アミド (化合物番号1-291)  
20



実施例 3 で得られた 3-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸 0.30 g、オキサリルクロリド 0.

0.66 ml、無水テトラヒドロフラン9 ml、ジメチルホルムアミド2滴、ブチルアミン55 mg及びトリエチルアミン0.11 mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点117-119℃を有する目的化合物の淡黄色結晶0.16 gが得られた。

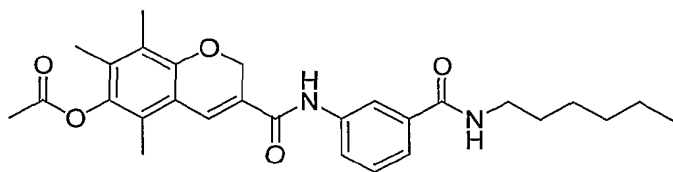
5

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 0.91 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.33 (2H, tq,  $J = 7.3$  and  $7.3$  Hz), 1.51 (2H, tt,  $J = 7.3$  and  $7.3$  Hz), 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.26 (2H, dt,  $J = 6.6$  and  $6.6$  Hz, 重水の添加でt,  $J = 7.1$  Hz), 4.91 (2H, s), 7.42 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.71 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.08 (1H, s), 8.42 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz, 重水の添加で消失), 10.19 (1H, s, 重水の添加で消失)。

10

(実施例162)

15 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(3-ヘキシルカルバモイルフェニル)アミド (化合物番号1-292)



実施例3で得られた3-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸0.30 g、オキサリルクロリド0.066 ml、無水テトラヒドロフラン9 ml、ジメチルホルムアミド2滴、ヘキシルアミン77 mg及びトリエチルアミン0.11 mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点110-112℃を有する目的化合物の淡黄色結晶0.20 gが得られた。

20

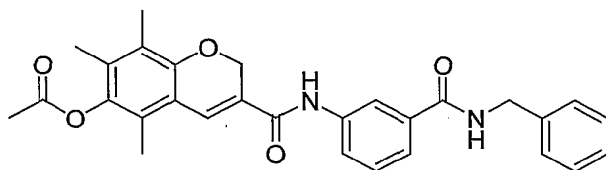
$^1\text{H-NMR}$ スペクトル ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 0.87 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 1.2-1.4 (6H, m), 1.52 (2H, tt,  $J = 7.0$  and  $7.0$  Hz), 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.25 (2H, dt,  $J = 6.6$  and  $6.6$  Hz), 4.91 (2H, s), 7.42 (1H, t,

25

J = 7.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.71 (1H, s), 7.92 (1H, dd, J = 1.7 and 7.8 Hz), 8.09 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.43 (1H, t, J = 5.5 Hz), 10.19 (1H, s, 重水の添加で消失)。

5 (実施例 163)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(3-ベンジルカルバモイルフェニル)アミド (化合物番号1-293)



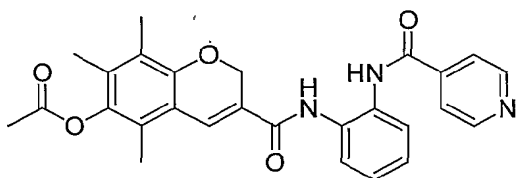
10 実施例3で得られた3-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸0.30g、オキサリルクロリド0.066ml、無水テトラヒドロフラン9ml、ジメチルホルムアミド2滴、ベンジルアミン塩酸塩81mg及びトリエチルアミン0.11mlを用い実施例3に準じて反応させると、融点105-108℃を有する目的化合物の淡黄色結晶0.26gが得られた。

15

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.48 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.91 (2H, s), 7.2-7.3 (1H, m), 7.3-7.4 (4H, m), 7.44 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.71 (1H, s), 7.93 (1H, dd, J = 1.9 and 8.0 Hz), 8.15 (1H, s), 9.04 (1H, t, J = 6.0 Hz), 20 10.20 (1H, s)。

(実施例 164)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[2-(ピリジン-4-イルカルボニルアミノ)フェニル]アミド (化合物番号1-330)

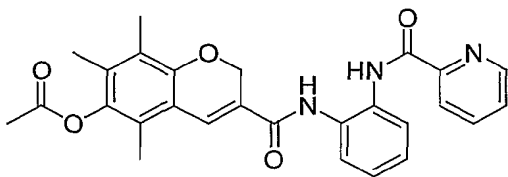


実施例 1 1 4 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロ  
 メン-3-カルボン酸(2-アミノフェニル)アミド 0. 3 0 g、トリエチルアミン  
 0. 6 6 m l、イソニコチノイルクロライド塩酸塩 0. 3 g 及び無水ジメチルホル  
 5 ムアミド 8 m l を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 1 8 1-1 8 5℃を有  
 する目的化合物の白色結晶 0. 2 5 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2. 01 (3H, s), 2. 02 (3H, s), 2. 07 (3H, s),  
 2. 34 (3H, s), 4. 90 (2H, s), 6. 75 (1H, t, J = 5. 4 Hz, 重水の添加で消失), 7. 2-7. 4  
 10 (2H, m), 7. 60 (1H, s), 7. 6-7. 7 (2H, m), 7. 85-7. 95 (2H, m), 8. 75-8. 85 (1H, m),  
 9. 85 (1H, s, 重水の添加で消失), 10. 22 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 1 6 5)

6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[2  
 15 - (ピリジン-2-イルカルボニルアミノ) フェニル] アミド (化合物番号 1-329)



実施例 1 1 4 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロ  
 メン-3-カルボン酸(2-アミノフェニル)アミド 0. 3 0 g、トリエチルアミン  
 0. 6 6 m l、ピコリノイルクロライド塩酸塩 0. 2 9 g 及び無水ジメチルホルム  
 20 アミド 8 m l を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 1 7 0-1 7 2℃を有す  
 る目的化合物の褐色結晶 0. 0 7 g が得られた。

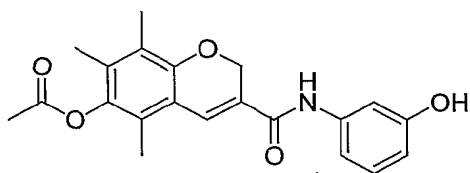
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2. 01 (3H, s), 2. 10 (3H, s), 2. 11 (3H, s),

2.35 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.2-7.3 (1H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.6-7.7 (1H, m), 7.73 (1H, s), 8.0-8.1 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.64 (1H, d, J = 4.6 Hz), 10.20 (1H, s, 重水の添加で消失), 10.45 (1H, s, 重水の添加で消失)。

5

(実施例 166)

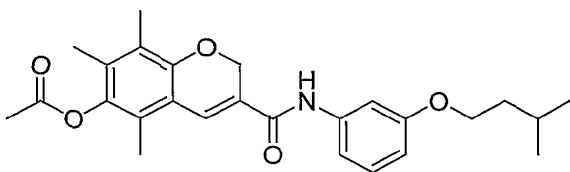
6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(3-ヒドロキシフェニル)アミド (化合物番号1-306)



10 参考例 28 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニルクロリド 5.00 g、3-アミノフェノール 1.90 g、トリエチルアミン 2.4 ml 及び無水ジメチルアセトアミド 85 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、Rf 値 = 0.48 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; n-ヘキサン:酢酸エチル 1:1) を有する目的化合物の黄色結晶 8.06 g が得  
15 られた。

(実施例 167)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[3-(3-メチルブトキシ)フェニル]アミド (化合物番号1-310)



20

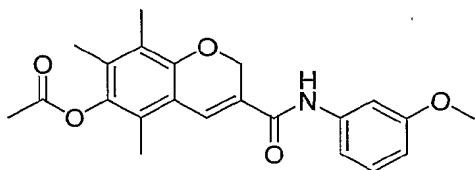
実施例 166 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(3-ヒドロキシフェニル)アミド 0.4 g、3-メチル-1-ブタノール 0.24 ml、1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン 1.1 g、

トリブチルホスフィン 1.08 ml 及び無水トルエン 10 ml を用い実施例 79 に準じて反応させると、融点 150–152°C を有する目的化合物の白色結晶 0.25 g が得られた。

- 5  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 0.94 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.62 (2H, q,  $J = 6.7$  Hz), 1.79 (1H, m), 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.9–4.05 (2H, m), 4.89 (2H, s), 6.6–6.7 (1H, m), 7.25–7.4 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.63 (1H, s), 10.00 (1H, s, 重水の添加で消失)。

10 (実施例 168)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[3-(3-メトキシ)フェニル]アミド (化合物番号 1-307)



- 15 参考例 28 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニルクロリド 0.40 g、トリエチルアミン 0.19 ml、*m*-アニシジン 0.15 ml 及び無水テトラヒドロフラン 10 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 201–203°C を有する目的化合物の白色結晶 0.37 g が得られた。

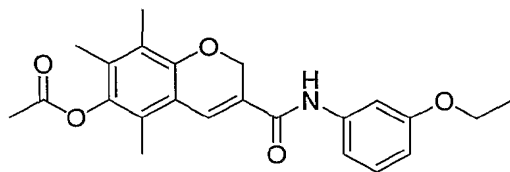
- 20  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.74 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 4.89 (2H, s), 6.65–6.7 (1H, m), 7.2–7.3 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.64 (1H, s), 10.03 (1H, s, 重水の添加で消失)。

25 (実施例 169)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[3-



— (3-エトキシ) フェニル] アミド (化合物番号1-308)

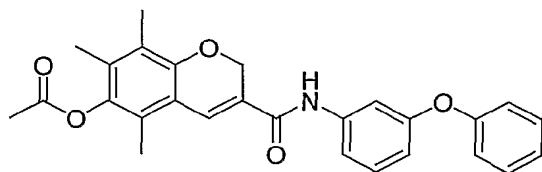


参考例 28 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメ  
ン-3-カルボニルクロリド 0.40 g、トリエチルアミン 0.19 ml、m-フ  
エネチジン 0.18 ml 及び無水テトラヒドロフラン 10 ml を用い実施例 3 に準  
じて反応させると、融点 168-171℃を有する目的化合物の白色結晶 0.22  
g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.33 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.01 (3H, s), 2.09  
(3H, s), 2.15 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.01 (2H, dd, J = 7.0 Hz), 4.89 (2H, s),  
6.6-6.7 (1H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.63 (1H, s), 10.03  
(1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 170)

15 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[3  
- (3-フェノキシ) フェニル] アミド (化合物番号1-313)



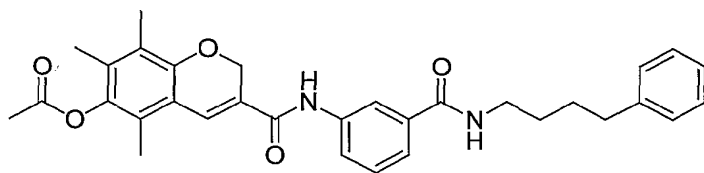
参考例 28 で得られた 6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメ  
ン-3-カルボニルクロリド 0.40 g、トリエチルアミン 0.19 ml、3-フ  
エノキシアニン 0.25 g 及び無水テトラヒドロフラン 10 ml を用い実施例 3  
に準じて反応させると、融点 203-206℃を有する目的化合物の白色結晶 0.  
21 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>) 2.00 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.87 (2H, s), 6.7-6.8 (1H, m), 7.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.35-7.5 (5H, m), 7.61 (1H, s), 10.11 (1H, s, 重水の添加で消失)。

5

(実施例 171)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[3-(4-フェニルブチルカルバモイル)フェニル]アミド (化合物番号 1-294)



10 実施例 3 で得られた 3-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸 0.30 g、4-フェニルブチルアミン 0.12 ml、シアノホスホン酸ジエチル 0.12 ml、トリエチルアミン 0.11 ml 及び無水テトラヒドロフラン 5 ml を用い実施例 77 に準じて反応させると、融点 160-161°C を有する目的化合物の黄色結晶 0.35 g が得られた。

15

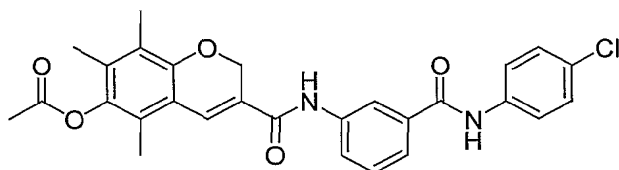
<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>) 1.5-1.7 (4H, m), 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.25-3.35 (2H, m), 4.91 (2H, s), 7.1-7.25 (3H, m), 7.26 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.71 (1H, s), 7.92 (1H, dd, J = 1.8 and 7.9 Hz), 8.09 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.46 (1H, t, J = 5.7 Hz, 重水の添加で消失), 10.18 (1H, s, 重水の添加で消失)。

20

(実施例 172)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[3-(4-クロロフェニルカルバモイル)フェニル]アミド (化合物番号 1-297)

25

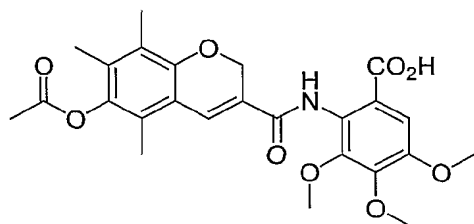


実施例 3 で得られた 3-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]安息香酸 0.30 g、4-クロロアニリン 97 mg、シアノホスホン酸ジエチル 0.12 ml、トリエチルアミン 0.11 ml  
5 及び無水テトラヒドロフラン 5 ml を用い実施例 77 に準じて反応させると、融点 229-231°C を有する目的化合物の白色結晶 0.38 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.36 (3H, s), 4.92 (2H, s), 7.42 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.9  
10 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.73 (1H, s), 7.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1.7 and 8.0 Hz), 8.20 (1H, t, J = 1.7 Hz), 10.27 (1H, s, 重水の添加で消失), 10.41 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 173)

15 2-[(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノ]-3,4,5-トリメトキシ安息香酸 (化合物番号 1-53)



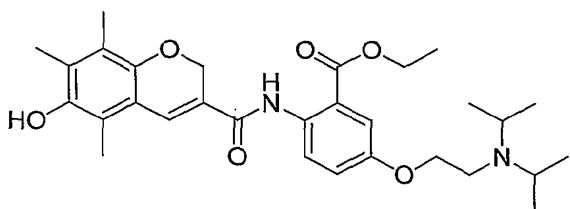
参考例 5 で得られた 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.50 g、オキサリルクロリド 0.16 ml、ジメチルホルム  
20 アミド 2 滴、無水テトラヒドロフラン 10 ml、参考例 65 で得られた 3,4,5-トリメトキシアントラニル酸 0.41 g 及び無水ジメチルアセトアミド 10 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 208-210°C を有する目的化合

物の白色結晶 0.08 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s),  
2.35 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.90 (2H, s), 7.28  
5 (1H, s), 7.87 (1H, s), 11.82 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 174)

5- (2-ジイソプロピルアミノエトキシ) -2- [ (6-ヒドロキシ-5, 7,  
8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ] 安息香酸エチルエ  
10 テル (化合物番号1-341)



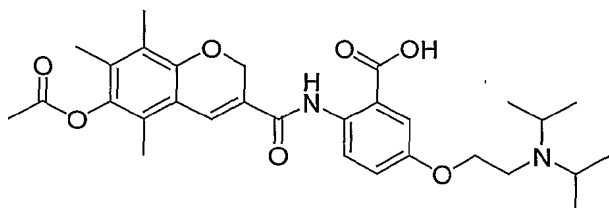
参考例 4 で得られた 6-ヒドロキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン  
-3-カルボン酸 0.30 g、オキサリルクロリド 0.11 ml、ジメチルホルム  
アミド 2 滴、無水テトラヒドロフラン 10 ml、参考例 68 で得られた 5- (2-  
15 ジイソプロピルアミノエトキシ) アントラニル酸エチルエステル 0.40 g 及び無  
水ジメチルアセトアミド 10 ml を用い実施例 29 に準じて反応させると、融点 1  
48-150°C を有する目的化合物の黄色結晶 0.13 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.99 (12H, d, J = 6.5 Hz), 1.30 (3H, t, J  
20 = 7.0 Hz), 2.06 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.76 (2H, t, J = 6.8 Hz),  
2.95-3.1 (2H, m), 3.92 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.25-4.4 (2H, m), 4.81 (2H, s),  
7.2-7.3 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.59 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.10  
(1H, d, J = 8.9 Hz), 10.77 (1H, s, 重水の添加で消失)。

25 (実施例 175)

2- [ (6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カル

ボニル) アミノ] - 5 - (2-ジイソプロピルアミノエトキシ) 安息香酸 (化合物番号1-340)

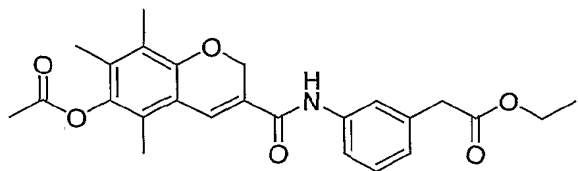


参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.11g、オキサリルクロリド0.03ml、ジメチルホルムアミド2滴、無水テトラヒドロフラン5ml、参考例70で得られた5-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)アントラニル酸0.09g及びジメチルアセトアミド5mlを用い実施例29に準じて反応させると、融点163-164℃を有する目的化合物の黄色結晶0.02gが得られた。

10

(実施例176)

[3-(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル)アミノフェニル]酢酸エチルエステル (化合物番号1-111)



参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50g、参考例10で得られた3-アミノフェニル酢酸エチルエステル塩酸塩0.32g、トリエチルアミン0.5ml、無水テトラヒドロフラン10ml及びシアノホスホン酸ジエチル0.27mlを用い実施例77に準じて反応させると、融点119-123℃を有する目的化合物の白色結晶0.41gが得られた。

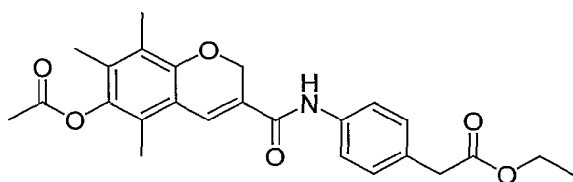
20

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 1.19 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.64 (2H, s), 4.05-4.2 (2H, m), 4.90 (2H,

s), 6.99 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.29 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.55-7.7 (3H, m), 10.06 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 177)

- 5 [4-(6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノフェニル] 酢酸エチルエステル (化合物番号1-117)

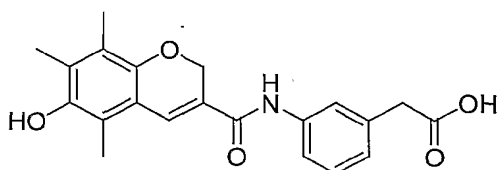


- 10 参考例5で得られた6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50g、参考例9で得られた4-アミノフェニル酢酸エチルエステル塩酸塩0.32g、トリエチルアミン0.5ml、無水テトラヒドロフラン10ml及びシアノホスホン酸ジエチル0.27mlを用い実施例77に準じて反応させると、融点133-136℃を有する目的化合物の黄色結晶0.49gが得られた。

- 15  $^1\text{H-NMR}$ スペクトル ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.18 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.62 (2H, s), 4.08 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.90 (2H, s), 7.23 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.63 (3H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.64 (1H, s), 10.05 (1H, s, 重水の添加で消失)。

- 20 (実施例 178)

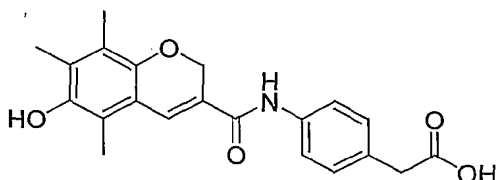
[3-(6-ヒドロキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノフェニル] 酢酸 (化合物番号1-110)



実施例 176 で得られた [3-(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2  
H-クロメン-3-カルボニル) アミノフェニル] 酢酸エチルエステル 0.17 g、  
2 規定水酸化カリウム水溶液 2 ml 及びエタノール 2 ml を用い実施例 43 に準  
じて反応させると、融点 142-146°C を有する目的化合物の黄色結晶 0.03  
5 g が得られた。

(実施例 179)

[4-(6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カル  
ボニル) アミノフェニル] 酢酸 (化合物番号 1-116)



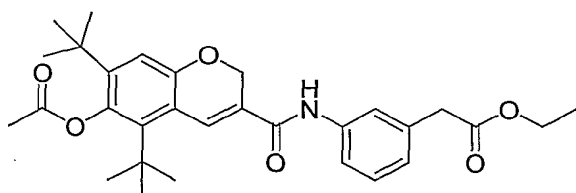
10

実施例 177 で得られた [4-(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2  
H-クロメン-3-カルボニル) アミノフェニル] 酢酸エチルエステル 0.17 g、  
2 規定水酸化カリウム水溶液 2 ml、エタノール 2 ml を用い実施例 43 に準じて  
反応させると、融点 161-165°C を有する目的化合物の黄色結晶 0.07 g が  
15 得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.12 (3H, s),  
3.53 (2H, s), 4.79 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.5  
Hz), 7.65 (1H, s), 7.85 (1H, s, 重水の添加で消失), 9.99 (1H, s, 重水の添加  
20 で消失), 12.28 (1H, br s, 重水の添加で消失)。

(実施例 180)

[3-(6-アセトキシ-5,7-ジ-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カル  
ボニル) アミノフェニル] 酢酸エチルエステル (化合物番号 1-283)

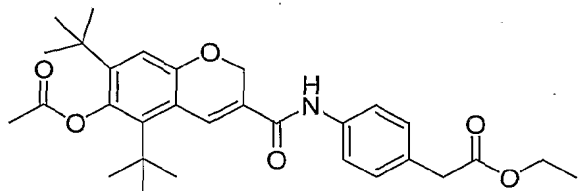


参考例 7 2 で得られた 6-アセトキシ-5,7-ジ-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.80 g、参考例 10 で得られた 3-アミノフェニル酢酸エチルエステル塩酸塩 0.50 g、トリエチルアミン 0.64 ml、無水テトラヒドロフラン 10 ml 及びシアノホスホン酸ジエチル 0.35 ml を用い実施例 7 7 に準じて反応させると、融点 70-71°C を有する目的化合物の黄色結晶 0.60 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.27 (9H, s) 1.42 (9H, s), 2.35 (3H, s), 3.64 (2H, s), 4.08 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.5-4.6 (1H, m), 5.05 (1H, d, J = 13.4 Hz), 6.87 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.5-7.65 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.6 Hz), 10.09 (1H, s, 重水の添加で消失)。

15 (実施例 181)

[4-(6-アセトキシ-5,7-ジ-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノフェニル] 酢酸エチルエステル (化合物番号 1-285)



参考例 7 2 で得られた 6-アセトキシ-5,7-ジ-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 0.80 g、参考例 9 で得られた 4-アミノフェニル酢酸エチルエステル塩酸塩 0.50 g、トリエチルアミン 0.64 ml、無水テトラヒドロフラン 10 ml 及びシアノホスホン酸ジエチル 0.35 ml を用い実施例 7 7 に準じて反応させると、融点 199-200°C を有する目的化合物の白色結晶 0.86

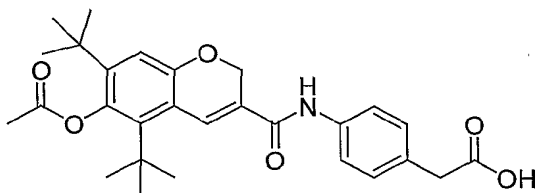


g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>) 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.27 (9H, s) 1.42 (9H, s), 2.35 (3H, s), 3.62 (2H, s), 4.08 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.5-4.6 (1H, m), 5.05 (1H, d, J = 13.3 Hz), 6.87 (1H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.07 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 182)

10 [4-(6-アセトキシ-5,7-ジ-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノフェニル] 酢酸 (化合物番号 1-284)

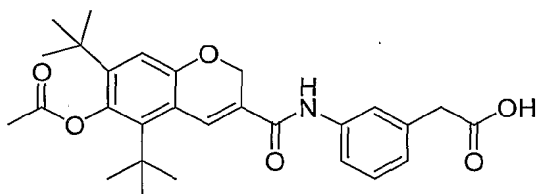


実施例 181 で得られた [4-(6-アセトキシ-5,7-ジ-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノフェニル] 酢酸エチルエステル 0.40 g、  
15 2 規定水酸化カリウム水溶液 5 ml 及びエタノール 5 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点 226-229℃を有する目的化合物の白色結晶 0.32 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm、DMSO-d<sub>6</sub>) 1.27 (9H, s) 1.42 (9H, s), 2.35 (3H, s),  
20 3.53 (2H, s), 4.5-4.6 (1H, m), 5.06 (1H, d, J = 13.3 Hz), 6.87 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.06 (1H, s, 重水の添加で消失), 12.30 (1H, s, 重水の添加で消失)。

(実施例 183)

25 [3-(6-アセトキシ-5,7-ジ-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノフェニル] 酢酸 (化合物番号 1-282)

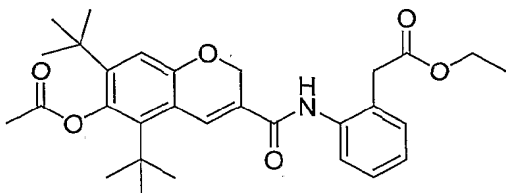


実施例 180 で得られた [3-(6-アセトキシ-5,7-ジ-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノフェニル] 酢酸エチルエステル 0.30 g、  
2 規定水酸化カリウム水溶液 5 ml 及びエタノール 5 ml を用い実施例 43 に準  
5 じて反応させると、融点 191-193℃を有する目的化合物の白色結晶 0.21 g が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.27 (9H, s) 1.42 (9H, s), 2.35 (3H, s),  
3.54 (2H, s), 4.5-4.6 (1H, m), 5.05 (1H, d, J = 13.3 Hz), 6.87 (1H, s), 6.99  
10 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.5-7.7 (2H, m), 7.76 (1H,  
d, J = 1.4 Hz), 10.08 (1H, br s, 重水の添加で消失)。

(実施例 184)

[2-(6-アセトキシ-5,7-ジ-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カル  
15 ボニル) アミノフェニル] 酢酸エチルエステル (化合物番号 1-281)



参考例 72 で得られた 6-アセトキシ-5,7-ジ-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボン酸 1.10 g、オキサリルクロリド 0.57 ml、ジメチルホルムアミド 2 滴、2-アミノフェニル酢酸エチルエステル塩酸塩 0.70 g 及び無水  
20 テトラヒドロフラン 60 ml を用い実施例 3 に準じて反応させると、融点 141-142℃を有する目的化合物の黄色結晶 0.38 g が得られた。

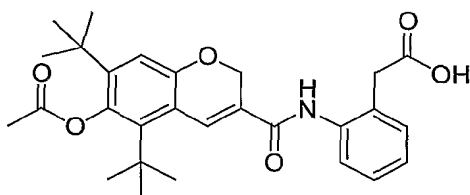
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.24 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.33 (9H, s) 1.50

(9H, s), 2.34 (3H, s), 3.6-3.7 (2H, m), 4.16 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 4.6-4.75 (1H, m), 5.22 (1H, d,  $J = 13.3$  Hz), 6.94 (1H, s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.2-7.25 (1H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.92 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 9.86 (1H, s, 重水の添加で消失)。

5

(実施例 185)

[2-(6-アセトキシ-5,7-ジ-*t*-ブチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノフェニル] 酢酸 (化合物番号 1-280)



10 実施例 184 で得られた [2-(6-アセトキシ-5,7-ジ-*t*-ブチル-2H-クロメン-3-カルボニル) アミノフェニル] 酢酸エチルエステル 0.30 g、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 1 ml 及びエタノール 3 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、融点 134-136℃を有する目的化合物の白色結晶 0.10 g が得られた。

15

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.32 (9H, s) 1.45 (9H, s), 2.34 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.6-4.7 (1H, m), 5.17 (1H, d,  $J = 13.3$  Hz), 6.93 (1H, s), 7.1-7.2 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.81 (1H, d,  $J = 1.1$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 9.11 (1H, s, 重水の添加で消失)。

20

(参考例 1)

2,5-ジヒドロキシ-3,4,6-トリメチルベンズアルデヒド

トリメチルヒドロキノン 50.0 g 及びジクロロメチルメチルエーテル 59 ml の塩化メチレン溶液 500 ml に氷冷下、四塩化チタン 72 ml の塩化メチレン溶液 100 ml を 30 分かけて滴下し、3℃で 3 時間攪拌した。反応終了後反応混  
25 合物を氷に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ

トリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのち得られた残査に酢酸エチル, n-Hex を加え超音波を与えた。析出した結晶をろ取すると、融点 140-142°C を有する目的化合物の黄色結晶 23.2 g が得られた。

5 (参考例 2)

5-アセトキシ-2-ヒドロキシ-3, 4, 6-トリメチルベンズアルデヒド

参考例 1 で得られた 2, 5-ジヒドロキシ-3, 4, 6-トリメチルベンズアルデヒド 36.8 g 無水酢酸 27 ml ピリジン 23 ml 及び塩化メチレン 400 ml の反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を氷水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、塩酸水溶液及び水で洗淨し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのち得られた残査に酢酸エチル, n-Hex を加え超音波を与えた。析出した結晶をろ取すると、融点 148-152°C を有する目的化合物の黄色結晶 43.6 g が得られた。

15 (参考例 3)

6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニトリル

6-ヒドロキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニトリル

参考例 2 で得られた 5-アセトキシ-2-ヒドロキシ-3, 4, 6-トリメチルベンズアルデヒド 43.0 g、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン 4.99 g 及びアクリロニトリルの混合物を加熱還流下、14 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルを加え、2 規定水酸化ナトリウム水溶液、2 規定塩酸水溶液及び飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのち得られた残査にエタノールを加え超音波を与えた。析出した結晶をろ取すると、融点 135-137°C を有する目的化合物 (6-アセトキシ-5, 7, 8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニトリル) の黄色結晶 14.7 g が得られた。また、母液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) に付すと、目的化合物 (6-アセトキシ-5, 7,

8-トリメチルー2H-クロメン-3-カルボニトリル:6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチルー2H-クロメン-3-カルボニトリル=5:3)の黄色結晶15.5gが得られた。

5 (参考例4)

6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチルー2H-クロメン-3-カルボン酸  
参考例3で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチルー2H-クロメン-3-カルボニトリル25.0g、同じく参考例3で得られた6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチルー2H-クロメン-3-カルボニトリル5.20g、3規定水酸化ナトリウム水溶液300ml及びジオキサン300mlの混合物を加熱還流下、4時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を氷に注ぎ、2規定塩酸水溶液を用いて中和した。析出した結晶をろ取すると、融点 $>225^{\circ}\text{C}$  (dec.)を有する目的化合物の黄色結晶27.8gが得られた。

15 (参考例5)

6-アセトキシ-5,7,8-トリメチルー2H-クロメン-3-カルボン酸  
参考例4で得られた6-ヒドロキシ-5,7,8-トリメチルー2H-クロメン-3-カルボン酸27.8g、無水酢酸17.1ml及びピリジン300mlを用い参考例2に準じて反応させると、融点 $>235^{\circ}\text{C}$  (dec.)を有する目的化合物の黄色結晶31.5gが得られた。

(参考例6)

2-ヒドロキシ-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド  
3,4-ジメトキシフェノール20.0g、ジクロロメチルメチルエーテル32.8g、四塩化チタン54.1g及び塩化メチレン260mlを用い参考例1に準じて反応させると、融点 $94-96^{\circ}\text{C}$ を有する目的化合物の褐色粉末19.5gが得られた。

(参考例7)

6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボニトリル

参考例6で得られた2-ヒドロキシ-4, 5-ジメトキシベンズアルデヒド19.2 g、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン2. 72 g及びアクリロニトリル28. 0 gを用い参考例3に準じて反応させると、融点95-110℃を有する目的化合物の黄色針状結晶17. 3 gが得られた。

(参考例8)

6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸

参考例7で得られた6, 7-ジメトキシ-2H-クロメン-3-カルボニトリル10. 0 g、3規定水酸化ナトリウム水溶液200 ml及びジオキサン100 mlを用い参考例4に準じて反応させると、融点223-225℃を有する目的化合物の黄色針状結晶9. 24 gが得られた。

(参考例9)

4-アミノ-フェニル酢酸エチルエステル塩酸塩

4-アミノ-フェニル酢酸20. 0 g、エタノール100 ml及び4規定塩化水素-ジオキサン溶液100 mlの混合物を室温で6時間攪拌した。一夜放置したのち、反応溶液より溶剤を留去し、得られた残査に酢酸エチルを加え超音波を与えた。析出した結晶をろ取すると、融点190-192℃を有する目的化合物の無色結晶27. 9 gが得られた。

(参考例10)

3-アミノ-フェニル酢酸エチルエステル塩酸塩

3-アミノ-フェニル酢酸20. 0 g、エタノール100 ml及び4規定塩化水素-ジオキサン溶液100 mlを用い参考例9に準じて反応させると、融点117-119℃を有する目的化合物の褐色結晶28. 6 gが得られた。

(参考例11)

2-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル

2-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸 10.0 g、エタノール 100 ml 及び 4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 100 ml を用い参考例 9 に準じて反応させると、融点 143-144°C を有する目的化合物の暗褐色結晶 4.18 g が得られた。

5 (参考例 12)

3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-ニトロフェニル) アクリル酸エチルエステル

4-ニトロフェニル酢酸エチルエステル 3.00 g、4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド 2.07 g、ピペラジン 0.71 ml、酢酸 0.41 ml 及び トルエン 60 ml の混合物を、100°C で 7 時間攪拌し、室温で一夜放置した。反応混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5:1) に付すと、融点 152-153°C を有する目的化合物の白色結晶 1.35 g が得られた。

15

(参考例 13)

2-(4-アミノフェニル)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アクリル酸エチルエステル

参考例 12 で得られた 3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-ニトロフェニル) アクリル酸エチルエステル 0.40 g、亜鉛 1.25 g、酢酸 0.25 ml 及び メタノール 40 ml の混合物を、加熱還流下 2 時間攪拌した。反応混合物よりセライトを用いて亜鉛を除去し、得られた母液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し、減圧乾燥すると、R<sub>f</sub> 値=0.39 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー；n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1) を有する目的化合物の黄色油状物質 0.37 g が得られた。

25

(参考例 14)

3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)

アクリル酸エチルエステル

- 4-ニトロフェニル酢酸エチルエステル1.00g、1-メチル-1H-ピロール-2-カルバルデヒド0.51ml、ピペラジン0.19ml、酢酸0.11ml及びトルエン20mlを用い参考例12に準じて反応させると、融点135-137°Cを有する目的化合物の橙色結晶0.71gが得られた。

(参考例15)

2-(4-アミノフェニル)-3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)アクリル酸エチルエステル

- 10 参考例14で得られた3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2-(4-ニトロフェニル)アクリル酸エチルエステル0.65g、亜鉛2.26g、酢酸0.40ml及びメタノール16mlを用い参考例13に準じて反応させると、融点107-109°Cを有する目的化合物の黄色結晶0.59gが得られた。

15 (参考例16)

3-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-2-(4-ニトロフェニル)アクリル酸エチルエステル

- 4-ニトロフェニル酢酸エチルエステル1.27g、1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-カルバルデヒド1.25g、ピペラジン0.30ml、酢酸0.17ml及びトルエン30mlを用い参考例12に準じて反応させると、融点135-137°Cを有する目的化合物の黄色結晶0.49gが得られた。

(参考例17)

- 25 2-(4-アミノフェニル)-3-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]アクリル酸エチルエステル

参考例16で得られた3-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-2-(4-ニトロフェニル)アクリル酸エチルエステル0.45g、亜鉛1.19g、酢酸0.25ml及びメタノール10mlを用い参考例13に準じて反応させると、融点141-143°Cを有する目的化合物の黄色結晶0.42g



が得られた。

(参考例 18)

5 2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ- [b] チオフェン-3-カルボン酸

2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ- [b] チオフェン-3-カルボン酸エチルエステル 3.0 g、水酸化ナトリウム 5.33 g、水 18.6 ml のメタノール溶液 75 ml を 5.5 時間加熱還流した。反応溶液より溶剤を留去し、残査に水を加え、2 規定塩酸水溶液 66 ml で中和した。析出した結晶を濾取した  
10 後水洗し、減圧乾燥すると融点 124-130°C を有する目的化合物の淡褐色粉末 2.21 g が得られた。

(参考例 19)

15 3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン

ビスピナコラトジボロン 0.88 g、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) 0.07 g、酢酸カリウム 0.93 g の混合物を窒素置換した後、無水ジメチルスルホキシド 5 ml に懸濁し 3-ブロモピリジン 0.50 g を加え、80°C で 4.6 時間攪拌した。反応溶液より溶剤を留去し、得られた残査に水を加え、トルエンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、不溶物を濾去した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し減圧乾燥すると融点 52-68°C を有する目的化合物の褐色固体 0.42 g が得られた。

25 (参考例 20)

2-アミノ-5-(3-ピリジル) 安息香酸メチルエステル

2-アミノ-5-ブロモ安息香酸メチル 0.45 g、参考例 19 で得られた 3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン 0.40 g、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 0.

- 0.9 g、2 M炭酸カリウム水溶液 2.0 ml の無水N, N-ジメチルホルムアミド溶液 10 ml を 80°C で 16 時間攪拌した。反応溶液より溶剤を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) に付して精製すると融点 119-122°C を有する目的化合物の淡黄色結晶 0.12 g が得られた。

(参考例 2 1)

- 3-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)-4-メトキシニトロベンゼン
- 2-メトキシ-5-ニトロフェノール 10.0 g、2-(ジイソプロピルアミノ)エタノール 8.59 g、1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン 29.8 g、トリ-n-ブチルホスフィン 23.9 g のトルエン溶液 400 ml に室温で 3 時間超音波振動を与えた後、室温で 5 時間攪拌し、一夜放置した。不溶物を濾去した後、溶剤を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) に付して精製すると、R<sub>f</sub> 値 = 0.69 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) を有する目的化合物の黄色油状 20.1 g が得られた。

(参考例 2 2)

- 3-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)-4-メトキシアニリン
- 参考例 2 1 で得られた 3-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)-4-メトキシニトロベンゼン 17.4 g、10%パラジウム炭素 2.6 g 及びメタノール 200 ml を用い、実施例 8 2 に準じて反応を行った。反応終了後、10%パラジウム炭素を濾去し、ろ液よりメタノールを留去した。残渣を逆相液体クロマトグラフィー (アセトニトリル: 水 = 2 : 3) に付すと、R<sub>f</sub> 値 = 0.18 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 酢酸エチル: メタノール = 9 : 1) を有する目的化合物の褐色油状 14.5 g が得られた。

(参考例 2 3)

5 - (6 - アセトキシ - 5, 7, 8 - トリメチル - 2H - クロメン - 3 - イル) - 1H - イミダゾ [4, 5 - d] [1, 3] オキサジン - 7 - オン

実施例 53 で得られた 5 - [ (6 - アセトキシ - 5, 7, 8 - トリメチル - 2H - クロメン - 3 - カルボニルアミノ) - 3H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 3.

- 5 91 g、無水酢酸 2.87 ml のピリジン溶液 80 ml を室温で 1.5 時間撹拌した。反応溶液より溶剤を留去し、残渣に水を加え、2 規定塩酸水溶液で酸性とした。析出した結晶を濾取した後、水及びジイソプロピルエーテルで洗浄すると融点 308 - 310 °C を有する目的化合物の黄色粉末 3.58 g が得られた。

10 (参考例 24)

2 - (6 - アセトキシ - 5, 7, 8 - トリメチル - 2H - クロメン - 3 - イル) ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン - 4 - オン

- 参考例 5 で得られた 6 - アセトキシ - 5, 7, 8 - トリメチル - 2H - クロメン - 3 - カルボン酸 25.0 g、塩化チオニル 100 ml 及びジメチルホルムアミド 3 滴の混合物を室温で 6 時間撹拌した。反応溶液より溶剤を留去したのち減圧乾燥した。得られた固体を、アントラニル酸 13.6 g のピリジン溶液 250 ml に加えて、室温で 6 時間撹拌した。反応溶液より溶剤を留去し得られた残渣に酢酸エチルを加え超音波を与えた。析出した結晶をろ取り水を加え超音波を与えて析出した結晶をろ取すると、融点 246 - 247 °C を有する目的化合物の黄色結晶 11.0 g が得られた。
- 15
- 20

(参考例 25)

2, 5 - ジヒドロキシ - 4 - t - ブチルベンズアルデヒド

- t - ブチルヒドロキノン 49.84 g、ジクロロメチルメチルエーテル 58.63 g、四塩化チタン 96.75 g 及び塩化メチレン 1250 ml を用い参考例 1 に準じて反応させると、融点 178 - 179 °C を有する目的化合物の褐色粉末 9.43 g が得られた。
- 25

(参考例 26)

7-tert-ブチル-6-ヒドロキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

参考例25で得られた2,5-ジヒドロキシ-4-tert-ブチルベンズアルデヒド 5.53 g、炭酸カリウム3.94 g、アクリル酸 tert-ブチルエステル5.48 g  
5 及びジメチルホルムアミド111 mlを用い参考例3に準じて反応させると、目的化合物の黄色針状結晶1.92 gが得られた。

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.38 (9H, s), 1.53 (9H, s), 4.69 (1H, s), 4.87 (2H, s), 6.47 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.24 (1H, s)。

10

(参考例27)

7-tert-ブチル-6-ヒドロキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸

参考例26で得られた7-tert-ブチル-6-ヒドロキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル1.92 g、トリフルオロ酢酸19 ml及び塩化  
15 メチレン38 mlの混合物を室温で1時間攪拌した。反応溶液より溶剤を留去し、残渣にn-ヘキサン及びイソプロピルエーテルを加えて結晶を濾取すると、融点202°C (dec.)を有する目的化合物の黄色針状結晶1.46 gが得られた。

(参考例28)

20 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボニルクロリド

参考例5で得られた6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸0.50 g、オキサリルクロリド0.25 g及び無水テトラヒドロフラン20 mlの混合物にジメチルホルムアミド2滴を室温で滴下した。反応混  
25 合物を室温で1時間攪拌したのち、反応溶液より溶剤を留去し、減圧乾燥すると、目的化合物の褐色固体0.56 gが粗精製物として得られた。

(参考例29)

6-アセトキシ-5,7-ジ-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボン酸ア

ミド

参考例 71 で得られた 6-アセトキシ-5,7-ジ-*t*-ブチル-2H-クロメン-3-カルボニトリル 11.7 g、3 規定水酸化カリウム 52.2 ml 及び 1,4-ジオキサン 99 ml の混合物を 28 時間加熱還流した。反応混合物を放冷後 3 規定塩酸で中和し、析出した結晶を濾過すると、目的化合物の橙色結晶 6.98 g が得られた。

## (参考例 30)

6-フルオロ-2H-クロメン-3-カルボニトリル

5-フルオロサリチルアルデヒド 1.00 g、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン 0.17 g 及び アクリロニトリル 1.90 g を用い参考例 3 に準じて反応させると、融点 85-88℃を有する目的化合物の淡黄色粉末 0.80 g が得られた。

## 15 (参考例 31)

6-フルオロ-2H-クロメン-3-カルボン酸

参考例 30 で得られた 6-フルオロ-2H-クロメン-3-カルボニトリル 0.78 g、水酸化ナトリウム 2.40 g、1,4-ジオキサン 20 ml 及び蒸留水 20 ml の混合物を 8 時間加熱還流した。室温で一晩放置後 4.5 時間加熱還流したのちにエタノール 25 ml を加えさらに 36 時間加熱還流した。室温に冷却したのち反応混合物に濃塩酸水溶液を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄したのちに無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのち析出物を *n*-ヘキサンを用いて濾取、洗浄すると融点 208-209℃を有する目的物の黄色粉末 0.69 g が得られた。

25

## (参考例 32)

6-メチル-2H-クロメン-3-カルボニトリル

5-メチルサリチルアルデヒド 5.00 g、炭酸カリウム 8.30 g 及び アクリロニトリル 30 ml の混合物を 3.5 時間加熱還流したのち一晩放置した。反応混

合物に1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン 3. 40 g と N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml を加え 85℃ で 9 時間攪拌したのち室温で 4 日間放置した。反応混合物に水 100 ml、酢酸エチル 150 ml 及びアセトン 50 ml を加え不溶物を濾去したのちに酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、  
5 無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去し得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g + "LiChroprepNH<sub>2</sub>" (MERCK 社製) 50 g、n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) に付すと、融点 88-90℃ を有する目的化合物の白色粉末 1. 18 g が得られた。

10 (参考例 3 3)

6-メチル-2H-クロメン-3-カルボン酸

参考例 3 2 で得られた 6-メチル-2H-クロメン-3-カルボニトリル 1. 10 g、水酸化カリウム 2. 00 g、1, 4-ジオキサン 15 ml、エタノール 30 ml 及び蒸留水 20 ml の混合物を 2 日間加熱還流した。室温に冷却したのち、反  
15 応混合物に 2 規定塩酸水溶液を加え酸性とし 1 時間攪拌した。析出物を濾取し、蒸留水次いでジイソプロピルエーテルで洗浄すると融点 192-193℃ を有する目的物の黄色粉末 1. 04 g が得られた。

(参考例 3 4)

20 7-ベンジルオキシ-2H-クロメン-3-カルボニトリル

4-ベンジルオキシサリチルアルデヒド 5. 00 g、炭酸カリウム 6. 10 g、アクリロニトリル 30 ml、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン 2. 50 g 及びジメチルホルムアミド 30 ml を用い参考例 3 2 に準じて反応させると、融点 71-73℃ を有する目的化合物の灰白色粉末 2. 66 g が得られた。

25

(参考例 3 5)

7-ベンジルオキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸

参考例 3 4 で得られた 7-ベンジルオキシ-2H-クロメン-3-カルボニトリル 2. 60 g、水酸化カリウム 2. 80 g、1, 4-ジオキサン 15 ml、エタ

ノール 35 ml 及び蒸留水 25 ml を用い参考例 33 に準じて反応させると、融点 198-203℃を有する目的化合物の灰白色粉末 1.67 g が得られた。

(参考例 36)

5     6-ブロモ-2H-クロメン-3-カルボニトリル

5-ブロモサリチルアルデヒド 25.0 g、アクリロニトリル 24.4 ml、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン 2.79 g 及び無水ジメチルホルムアミド 250 ml の混合物を 80℃で 14 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルを加え、2 規定水酸化ナトリウム水溶液、2 規定塩酸水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=9:1) に付すと、Rf 値=0.39 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー；n-ヘキサン：酢酸エチル=9:1) を有する目的化合物の黄色針状結晶 8.69 g が得られた。

10

15     (参考例 37)

6-フェニル-2H-クロメン-3-カルボニトリル

参考例 36 で得られた 6-ブロモ-2H-クロメン-3-カルボニトリル 1.00 g、フェニルボロン酸 0.52 g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.20 g、2M 炭酸カリウム水溶液 4.2 ml、無水ジメチルホルムアミド 20 ml を用い実施例 126 に準じて反応させると、Rf 値=0.38 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー；n-ヘキサン：酢酸エチル=9:1) を有する目的化合物の淡黄色粉末 0.75 g が得られた。

20

(参考例 38)

25     6-フェニル-2H-クロメン-3-カルボン酸

参考例 37 で得られた 6-フェニル-2H-クロメン-3-カルボニトリル 0.80 g、3 規定水酸化ナトリウム水溶液 16 ml 及びジオキサン 8 ml を用い参考例 4 に準じて反応させると、Rf 値=0.041 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー；n-ヘキサン：酢酸エチル=9:1) を有する目的化合物の淡黄色粉末 0.

66 g が得られた。

(参考例 39)

6-(3-ピリジル)-2H-クロメン-3-カルボニトリル

- 5 参考例 36 で得られた 6-ブロモ-2H-クロメン-3-カルボニトリル 1.0 g、ピリジン-3-ボロン酸 0.52 g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.20 g、2M炭酸カリウム水溶液 4.2 ml 及び無水ジメチルホルムアミド 20 ml を用い実施例 126 に準じて反応させると、Rf 値=0.37 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; n-ヘキサン:酢酸エチル=1:3)
- 10 を有する目的化合物の淡黄色粉末 0.40 g が得られた。

(参考例 40)

6-(3-ピリジル)-2H-クロメン-3-カルボン酸

- 15 参考例 39 で得られた 6-(3-ピリジル)-2H-クロメン-3-カルボニトリル 0.36 g、3 規定水酸化ナトリウム水溶液 8 ml 及びジオキサン 4 ml を用い参考例 4 に準じて反応を行った。反応終了後、反応混合物を氷に注ぎ、2 規定塩酸水溶液を用いて酸性としたのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。酢酸エチルで抽出したのち、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのち減圧乾燥させると、Rf 値=0.06 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; n-ヘキサン:酢酸エチル=1:3) を有する
- 20 目的化合物の淡黄色粉末 0.17 g が得られた。

(参考例 41)

2-アミノ-5-フェニル安息香酸メチルエステル

- 25 2-アミノ-5-ブロモ安息香酸メチル 3.00 g、フェニルボロン酸 1.59 g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.60 g、2M炭酸カリウム水溶液 13.0 ml 及び無水ジメチルホルムアミド 60 ml を用い実施例 126 に準じて反応させると、Rf 値=0.49 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) を有する目的化合物の乳白色固体 1.



30 g が得られた。

(参考例 4 2)

N-tert-ブトキシカルボニル-2-ニトロフェニルカルバミン酸-tert-ブチル

5 エステル

2-ニトロアニリン 10.0 g、ジ-tert-ブチルジカーボネート 49.9 ml 及び 4-ジメチルアミノピリジン 0.88 g のメタノール溶液 200 ml を室温で 3 時間攪拌した。室温で一晩放置したのち、反応溶液より溶剤を留去し、得られた残査に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのち、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1→2:1) に付すと、融点 55-57℃ を有する目的化合物の黄色結晶 23.1 g が得られた。

(参考例 4 3)

15 2-ニトロフェニルカルバミン酸-tert-ブチルエステル

参考例 4 2 で得られた N-tert-ブトキシカルボニル-2-ニトロフェニルカルバミン酸-tert-ブチルエステル 18.0 g のメタノール溶液 200 ml に 28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 10.8 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。室温で一晩放置したのち、反応溶液より溶剤を留去し、得られた残査に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのち、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1) に付すと、融点 83-84℃ を有する目的化合物の黄色結晶 5.70 g が得られた。

25 (参考例 4 4)

2-アミノフェニルカルバミン酸-tert-ブチルエステル

参考例 4 3 で得られた 2-ニトロフェニルカルバミン酸-tert-ブチルエステル 3.20 g、10% パラジウム炭素 0.64 g 及びメタノール 60 ml を用い実施例 8 2 に準じて反応させると、融点 102-103℃ を有する目的化合物の白色結

晶 2.81 g が得られた。

(参考例 45)

N, N-ジ-tert-ブトキシカルボニル-1, 2-フェニレンジアミン

- 5 参考例 42 で得られた N-tert-ブトキシカルボニル-2-ニトロフェニルカルバミン酸-tert-ブチルエステル 3.40 g、10%パラジウム炭素 0.70 g 及びメタノール 60 ml を用い実施例 82 に準じて反応させると、融点 96-98°C を有する目的化合物の白色結晶 3.11 g が得られた。

10 (参考例 46)

2-(4-ピリジル)-ニトロベンゼン

- 2-ブロモニトロベンゼン 0.66 g、ピリジン-4-ボロン酸 0.40 g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.15 g、2M炭酸カリウム水溶液 3.3 ml 及び無水ジメチルホルムアミド 15 ml を用い実施例 126  
15 に準じて反応させると、Rf 値=0.45 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 酢酸エチル) を有する目的化合物の褐色油状物質 0.26 g が得られた。

(参考例 47)

2-(4-ピリジル) アニリン

- 20 参考例 46 で得られた 2-(4-ピリジル)-ニトロベンゼン 0.25 g、10%パラジウム炭素 0.05 g 及びメタノール 5 ml を用い実施例 82 に準じて反応させると、Rf 値=0.31 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 酢酸エチル) を有する目的化合物の無色固体 0.22 g が得られた。

25 (参考例 48)

2-アミノ-5-(4-ピリジル) 安息香酸メチルエステル

- 2-アミノ-5-ブロモ安息香酸メチル 0.90 g、ピリジン-4-ボロン酸 0.48 g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.18 g、2M炭酸カリウム水溶液 3.9 ml 及び無水ジメチルホルムアミド 18 ml を用い実

施例 126 に準じて反応させると、 $R_f$  値 = 0.16 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー;  $n$ -ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) を有する目的化合物の白色粉末 0.24 g が得られた。

5 (参考例 49)

2-(2-ピリジル)-ニトロベンゼン

- 2-ヨードニトロベンゼン 1.50 g、トリ- $n$ -ブチル-(2-ピリジル)-  
すず 2.44 g、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) 0.  
21 g の無水テトラヒドロフラン溶液 30 ml を加熱還流下、47 時間攪拌した。  
10 反応溶液より溶剤を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を  
留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $n$ -ヘキサン:酢酸エチル =  
2:1) に付すと、 $R_f$  値 = 0.29 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー;  $n$ -  
ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) を有する目的化合物の黄色油状 0.69 g が得ら  
15 れた。

(参考例 50)

2-(2-ピリジル) アニリン

- 参考例 49 で得られた 2-(2-ピリジル)-ニトロベンゼン 0.68 g、10%  
20 パラジウム炭素 0.14 g 及びメタノール 10 ml を用い実施例 82 に準じて反応  
させると、 $R_f$  値 = 0.65 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー;  $n$ -ヘキサン:  
酢酸エチル = 1:1) を有する目的化合物の無色油状 0.49 g が得られた。

(参考例 51)

- 25 6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[2-  
-(ベンジルオキシカルバモイル)フェニル]アミド

参考例 24 で得られた 2-(6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-  
クロメン-3-イル)ベンゾ[d][1,3]オキサジンを 0.50 g、  
O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 0.63 g、無水ピリジン 10 ml を用い

実施例 125 に準じて反応を行った。反応終了後、反応溶液より溶剤を留去し、得られた残渣に水、及び酢酸エチルを加え超音波を与えて析出した結晶を濾取すると、 $R_f$  値 = 0.43 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 酢酸エチル) を有する目的化合物の黄色粉末 0.36 g が得られた。

5

(参考例 52)

2-ニトロフェニル酢酸エチルエステル

2-ニトロフェニル酢酸 6.80 g、エタノール 70 ml 及び 4 規定塩化水素—ジオキサン溶液 70 ml を用い参考例 9 に準じて反応させると、融点 57—58℃  
10 を有する目的化合物の淡褐色結晶 7.70 g が得られた。

(参考例 53)

2-アミノフェニル酢酸エチルエステル

参考例 52 で得られた 2-ニトロフェニル酢酸エチルエステル 1.10 g、1  
15 0%パラジウム炭素 1.00 g 及びメタノール 20 ml を用い実施例 82 に準じて反応させると、 $R_f$  値 = 0.55 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) を有する目的化合物の淡褐色結晶 0.92 g が得られた。

20 (参考例 54)

7-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボニトリル

4-メトキシサリチルアルデヒド 5.00 g、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン 3.7 g、アクリロニトリル 10.6 g 及び無水トルエン 50 ml の混合物を 4 日間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却したのちカラムクロマトグ  
25 ラフィー (シリカゲル 30 g + "ChromatorexNH" (富士シリシア社製) 30 g、n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) に付すと、融点 90—93℃ を有する目的化合物の橙色粉末 1.69 g が得られた。

(参考例 55)

7-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸

参考例54で得られた7-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボニトリル1.65g、水酸化カリウム2.5g、1,4-ジオキサン15ml、エタノール30ml及び蒸留水20mlを用い参考例33に準じて反応させると、融点201-203℃を有する目的化合物の黄色粉末1.03gが得られた。

(参考例56)

5-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボニトリル

6-メトキシサリチルアルデヒド5.00g、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン3.7g、アクリロニトリル10.6g及び無水トルエン50mlを用い参考例54に準じて反応させると、融点66-69℃を有する目的化合物の黄色粉末3.93gが得られた。

(参考例57)

15 5-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸

参考例56で得られた5-メトキシ-2H-クロメン-3-カルボニトリル3.90g、水酸化カリウム5.6g、1,4-ジオキサン30ml、エタノール60ml及び蒸留水40mlを用い参考例33に準じて反応させると、融点232-233℃を有する目的化合物の淡黄色粉末2.40gが得られた。

20

(参考例58)

6-トリフルオロメトキシ-2H-クロメン-3-カルボニトリル

5-トリフルオロメトキシサリチルアルデヒド4.00g、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン2.10g、アクリロニトリル5.30g及び無水トルエン50mlを用い参考例54に準じて反応させると、融点48-50℃を有する目的化合物の橙色固体2.86gが得られた。

25

(参考例59)

6-トリフルオロメトキシ-2H-クロメン-3-カルボン酸

参考例 58 で得られた 6-トリフルオロメトキシ-2H-クロメン-3-カルボニトリル 2.80 g、水酸化カリウム 3.4 g、1,4-ジオキサン 25 ml、エタノール 50 ml 及び蒸留水 30 ml を用い参考例 33 に準じて反応させると、融点 186-188℃を有する目的化合物の淡黄色粉末 0.91 g が得られた。

5

(参考例 60)

6-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボニトリル

5-tert-ブチルサリチルアルデヒド 5.00 g、1,4-ジアザビシクロ [2.2] オクタン 3.10 g、アクリロニトリル 10.6 g 及び無水トルエン 50 ml を用い参考例 54 に準じて反応させると、融点 84-86℃を有する目的化合物の黄色固体 1.96 g が得られた。

10

(参考例 61)

6-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボン酸

15 参考例 60 で得られた 6-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボニトリル 1.90 g、水酸化カリウム 2.5 g、1,4-ジオキサン 15 ml、エタノール 30 ml 及び蒸留水 20 ml を用い参考例 33 に準じて反応させると、融点 197-199℃を有する目的化合物の黄色粉末 0.36 g が得られた。

15

20 (参考例 62)

2-アミノ-5-(2-ピリジル)安息香酸メチルエステル

2-アミノ-5-ブロモ安息香酸メチル 1.70 g、トリー n-ブチル-(2-ピリジル) すず 3.00 g、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) 0.26 g 及び無水テトラヒドロフラン 30 ml を用い参考例 49 に準じて  
25 反応させると、R<sub>f</sub> 値=0.47 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) を有する目的化合物の淡黄色固体 0.44 g が得られた。

25

(参考例 63)

4- (4-ニトロフェノキシ) 安息香酸エチルエステル

- 1-フルオロ-4-ニトロベンゼン 5.00 g 及び 4-ヒドロキシ安息香酸 5.89 g の無水ジメチルホルムアミド溶液 100 ml に室温で 55 重量% 水素化ナトリウム 1.55 g を少しずつ加え、室温で 1 時間攪拌した。室温で 2 日間放置したのち、反応溶液より溶剤を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) に付すと、R<sub>f</sub> 値 = 0.25 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) を有する目的化合物の淡黄色結晶 9.77 g が得られた。

(参考例 6 4)

4- (4-アミノフェノキシ) 安息香酸エチルエステル

- 参考例 6 3 で得られた 4- (4-ニトロフェノキシ) 安息香酸エチルエステル 7.50 g、10% パラジウム炭素 0.70 g 及びメタノール 150 ml を用い実施例 8 2 に準じて反応させると、R<sub>f</sub> 値 = 0.06 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) を有する目的化合物の黄色油状物質 6.72 g が得られた。

(参考例 6 5)

3, 4, 5-トリメトキシアントラニル酸

- 3, 4, 5-トリメトキシアントラニル酸メチルエステル 2.00 g、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 25 ml 及びメタノール 25 ml を用い参考例 4 3 に準じて反応させると、R<sub>f</sub> 値 = 0.73 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 酢酸エチル) を有する目的化合物の紫色結晶 0.40 g が得られた。

(参考例 6 6)

5-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸エチルエステル

5-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸 10.0 g、エタノール 100 ml 及び 4

規定塩化水素—ジオキサン溶液 100 ml を用い参考例 9 に準じて反応させると、  
R f 値 = 0.79 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) を有する目的化合物の黄色結晶 7.20 g が得られた。

5 (参考例 67)

5-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルエステル

参考例 66 で得られた 5-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸エチルエステル 7.20 g、ジイソプロピルアミノエタノール 14.6 ml、1, 1'-アゾジカルボ  
10 ニルジピペリジン 34.0 g、トリブチルホスフィン 34.0 ml 及び無水トルエン 170 ml を用い実施例 79 に準じて反応させると、R f 値 = 0.24 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) を有する目的化合物の黄色油状物質 2.30 g が得られた。

15 (参考例 68)

5-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)アントラニル酸エチルエステル

参考例 67 で得られた 5-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルエステル 1.00 g、10%パラジウム炭素 0.10 g 及びエタノール 15 ml を用い実施例 82 に準じて反応させると、R f 値 = 0.35 (シリカ  
20 ゲル薄層クロマトグラフィー; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) を有する目的化合物の黄色油状物質 0.88 g が得られた。

(参考例 69)

5-(2-ジイソプロピルアミノ)エトキシ-2-ニトロ安息香酸

25 参考例 67 で得られた 5-(2-ジイソプロピルアミノ)エトキシ-2-ニトロ安息香酸エチルエステル 0.6 g、2 規定水酸化カリウム水溶液 5 ml、エタノール 5 ml を用い実施例 43 に準じて反応させると、R f 値 = 0.05 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 酢酸エチル) を有する目的化合物の白色結晶 0.12 g が得られた。



(参考例 70)

5-(2-ジイソプロピルアミノ)エトキシアントラニル酸

参考例 69 で得られた 5-(2-ジイソプロピルアミノ)エトキシ-2-ニトロ安息香酸 0.12 g、10%パラジウム炭素 0.01 g 及びエタノール 2 ml を用い、実施例 82 に準じて反応させると、R<sub>f</sub> 値=0.63 (シリカゲル薄層クロマトグラフィー; 酢酸エチル) を有する目的化合物の黄色油状 0.09 g が得られた。

(参考例 71)

10 6-アセトキシ-5,7-ジ-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボニトリル

5-アセトキシ-4,6-ジ-tert-ブチル-5-サリチルアルデヒド 19.8 g、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン 1.75 g 及びアクリロニトリル 18.2 g を用い参考例 3 に準じて反応させると、目的化合物 15.0 g が得られた。

(参考例 72)

6-アセトキシ-5,7-ジ-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボン酸

参考例 29 で得られた 6-アセトキシ-5,7-ジ-tert-ブチル-2H-クロメン-3-カルボン酸アミド 13.1 g、4 規定塩酸-ジオキサン 268 ml 及び 6 規定塩酸水溶液 50 ml の混合物を 70 時間加熱還流した。反応混合物を放冷し、析出した無機塩を濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加えた。酢酸エチル溶液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶媒を留去し、得られた残渣をメタノールを用いて洗浄すると、目的化合物 6.69 g が得られた。

(試験例 1)

細胞増殖抑制作用

血管内皮増殖因子 (VEGF、ヒト組換え体) により誘発される細胞増殖と、それに対

する被験物質の細胞増殖抑制作用を調べた。ヒトさい帯静脈内皮細胞（クラボウ）は、5%牛胎児血清（Hyclone）、ペニシリン（GIBCO BRL）を終濃度60 U/ml、ストレプトマイシン（GIBCO BRL）を終濃度60 mg/ml、アンフォテリシンB（GIBCO BRL）を終濃度1 mg/mlで添加したMedium199（GIBCO BRL）中で培養した。培養は37℃、5% CO<sub>2</sub>通気下で行なった。細胞にVEGF（和光純薬工業）を終濃度50 ng/mlで添加し、0.29 μM～300 μMの濃度の被験物質を添加して3日後に、Cell Counting Kit-8（DOJINDO）を用いて各濃度における細胞増殖の程度（細胞増殖率）をそれぞれ求めた。これらの結果から50%細胞増殖阻害濃度（50%細胞増殖阻害濃度は、VEGF非存在下における細胞増殖率を0、50ng/mlVEGF存在下における細胞増殖率を100としたときの、細胞増殖率が50になる濃度とした。）を求めることにより、当該被験物質の細胞増殖抑制作用の程度を評価した。なお、比較として、トラニラスト（キッセイ薬品）を用いた。

その結果、実施例4（化合物番号1-224）、実施例5（化合物番号1-108）、実施例6（化合物番号1-114）、実施例9（化合物番号1-109）、実施例11（化合物番号1-115）、実施例14（化合物番号1-37）、実施例15（化合物番号1-74）、実施例16（化合物番号1-12）、実施例17（化合物番号1-262）、実施例19（化合物番号1-263）、実施例20（化合物番号1-240）、実施例23（化合物番号3-24）、実施例24（化合物番号1-125）、実施例25（化合物番号1-123）、実施例26（化合物番号1-122）、実施例27（化合物番号1-38）、実施例29（化合物番号1-258）、実施例30（化合物番号1-217）、実施例31（化合物番号1-54）、実施例33（化合物番号2-16）、実施例35（化合物番号2-17）、実施例36（化合物番号1-69）、実施例37（化合物番号1-91）、実施例39（化合物番号1-168）、実施例40（化合物番号1-226）、実施例41（化合物番号1-239）、実施例42（化合物番号1-120）、実施例44（化合物番号1-257）、実施例46（化合物番号1-229）、実施例52（化合物番号1-143）、実施例54（化合物番号2-15）、実施例55（化合物番号1-99）、実施例56（化合物番号1-100）、実施例57（化合物番号1-98）、実施例58（化合物番号1-101）、実施例59（化合物番号2-14）、実施例60（化合物番号1-102）、実施例61（化合物番号1-103）、実施例63（化合物番号1-228）、実施例64（化合物番号1-230）、実施例65（化合物番号1-231）、実施例66（化合物番号1-175）、

実施例 6 7 (化合物番号1-179)、実施例 7 4 (化合物番号1-273)、実施例 8 3 (化合物番号1-225)、実施例 8 4 (化合物番号1-104)、実施例 8 5 (化合物番号1-272)、  
実施例 8 9 (化合物番号1-315)、実施例 9 0 (化合物番号1-305)、実施例 9 1 (化合物番号1-288)、実施例 9 2 (化合物番号1-289)、実施例 9 4 (化合物番号1-286)、  
5 実施例 9 7 (化合物番号1-348)、実施例 1 0 3 (化合物番号1-243)、実施例 1 0 6 (化合物番号1-356) 実施例 1 0 9 (化合物番号1-67)、実施例 1 1 1 (化合物番号1-317)、実施例 1 1 2 (化合物番号1-336)、実施例 1 1 3 (化合物番号1-331)、  
実施例 1 1 4 (化合物番号1-326)、実施例 1 1 6 (化合物番号1-332)、実施例 1 1 8 (化合物番号1-301)、実施例 1 2 0 (化合物番号1-303)、実施例 1 2 1 (化合物番号1-302)、  
10 実施例 1 2 2 (化合物番号1-325)、実施例 1 2 4 (化合物番号1-316)、実施例 1 2 5 (化合物番号1-299)、実施例 1 2 6 (化合物番号1-320)、  
実施例 1 2 7 (化合物番号1-321)、実施例 1 2 8 (化合物番号1-70)、実施例 1 3 0 (化合物番号1-319)、実施例 1 3 1 (化合物番号1-298)、実施例 1 3 2 (化合物番号1-314)、  
実施例 1 3 3 (化合物番号1-309) 及び実施例 1 3 4 (化合物番号1-304) 番の化合物がトラニラストの3倍以上の細胞増殖抑制作用を示し、  
15 実施例 4 (化合物番号1-224)、実施例 5 (化合物番号1-108)、実施例 9 (化合物番号1-109)、実施例 1 6 (化合物番号1-12)、実施例 1 7 (化合物番号1-262)、  
実施例 1 9 (化合物番号1-263)、実施例 2 0 (化合物番号1-240)、実施例 3 3 (化合物番号2-16)、実施例 3 5 (化合物番号2-17)、実施例 3 7 (実施例番号1-91)、  
20 実施例 4 1 (化合物番号1-239)、実施例 4 2 (化合物番号1-120)、実施例 4 4 (化合物番号1-257)、実施例 4 6 (化合物番号1-229)、実施例 5 4 (化合物番号2-15)、  
実施例 5 5 (化合物番号1-99)、実施例 5 7 (化合物番号1-98)、実施例 5 8 (化合物番号1-101)、実施例 5 9 (化合物番号2-14)、実施例 6 3 (化合物番号1-228)、  
実施例 6 4 (化合物番号1-230)、実施例 8 4 (化合物番号1-104)、実施例 8 3 (化合物番号1-225)、実施例 8 9 (化合物番号1-315)、実施例 9 0 (化合物番号1-305)、  
25 実施例 9 2 (化合物番号1-289)、実施例 9 4 (化合物番号1-286)、実施例 9 7 (化合物番号1-348)、実施例 1 0 6 (化合物番号1-356)、実施例 1 0 9 (実施例番号1-67)、  
実施例 1 1 1 (化合物番号1-317)、実施例 1 1 2 (化合物番号1-336)、実施例 1 1 3 (化合物番号1-331)、実施例 1 1 4 (化合物番号1-326)、実施例 1

1 6 (化合物番号1-332)、実施例 1 2 0 (化合物番号1-303)、実施例 1 2 1 (化合物番号1-302)、実施例 1 2 4 (化合物番号1-316)、実施例 1 2 6 (化合物番号1-320)、実施例 1 3 0 (化合物番号1-319)、実施例 1 3 1 (化合物番号1-298) 又は実施例 1 3 3 (化合物番号1-309) 番の化合物がトラニラストの 1 0 倍以上の細胞増殖抑制作用を示し、

5 実施例 1 6 (化合物番号1-12)、実施例 1 9 (化合物番号1-263)、実施例 2 0 (化合物番号1-240)、実施例 3 3 (化合物番号2-16)、実施例 3 5 (化合物番号2-17)、実施例 4 2 (化合物番号1-120)、実施例 4 4 (化合物番号1-257)、実施例 5 4 (化合物番号2-15)、実施例 5 8 (化合物番号1-101)、実施例 8 4 (化合物番号1-104)、実施例 9 0 (化合物番号1-305)、実施例 9 4 (化合物番号1-286)、  
10 実施例 9 7 (化合物番号1-348)、実施例 1 1 2 (化合物番号1-336)、実施例 1 1 6 (化合物番号1-332) 又は実施例 1 2 1 (化合物番号1-302) 番の化合物がトラニラストの 3 0 倍以上の細胞増殖抑制作用を示した。

15 (製剤例 1)

注射剤

1.5 重量%の実施例 1 の化合物を、10容量%のプロピレングリコール中で攪拌し、次いで、注射用水で一定容量にした後、滅菌して製造する。

20 (製剤例 2)

ソフトカプセル剤

消化性油状物、例えば、大豆油、綿実油又はオリーブ油中に入れた、実施例 1 の化合物の混合物を調製し、正置換ポンプでゼラチン中に注入して、100 mgの活性成分を含有するソフトカプセルを得て、洗浄後、乾燥する。

25

(製剤例 3)

錠剤

下記処方の粉末を混合し、トウモロコシデンプン糊を用いて湿式造粒、乾燥した後、打錠機により打錠して、一錠490mgの錠剤とする。

223

	実施例 1 の化合物	100 mg
	コロイド性二酸化珪素	0.2 mg
	ステアリン酸マグネシウム	5 mg
	微結晶性セルロース	275 mg
5	デンプン	11 mg
	ラクトース	98.8 mg
		<hr/>
		490mg

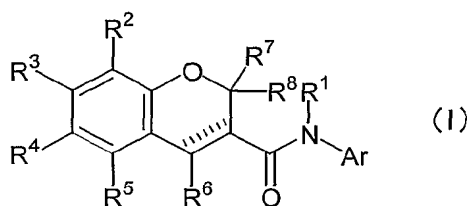
尚、所望により、剤皮を塗布することができる。

10      [産業上の利用可能性]

本発明の化合物（I）及びその薬理上許容される塩は、優れた細胞増殖抑制作用を示すため、糖尿病網膜症及び網膜症の治療剤又は予防剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 式



[式中、 $R^1$ は、水素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基（当該置換基は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基である。）、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基又は $C_1 \sim C_{12}$ アシル基を示し、  
 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、置換されてよい5～10員複素環基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基 {当該置換基は、ハロゲン原子及び置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）からなる群から選ばれる。}、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基、置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、 $C_1 \sim C_{12}$ アシルオキシ基、置換されてよいアミノ基（当該置換基は、下記置換基群 $\alpha$ から選ばれる。）、ニトロ基又はシアノ基を示し、

$R^6$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基 {当該置換基は、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基及び置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）からなる群から選ばれる。}、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、置換されてよい5～10員複素環基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基 {当該置換基は、水酸基、シアノ基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基及び置換されてよい5～10員複素環基（当該置換基は、下記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）からなる群から選ばれる。}、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルオキシ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基、置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基（当該置換

基は、下記置換基群  $\beta$  から選ばれる。) 、置換されてよい5～10員複素環オキシ基 (当該置換基は、下記置換基群  $\beta$  から選ばれる。) 、 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニルオキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基又は置換されてよいアミノ基 (当該置換基は、下記置換基群  $\alpha$  から選ばれる。) を示し、

- 5  $R^7$ 及び $R^8$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基 (当該置換基は、下記置換基群  $\beta$  から選ばれる。) 又は置換されてよい5～10員複素環基 (当該置換基は、下記置換基群  $\beta$  から選ばれる。) を示し、

……は、二重結合又は単結合を示し、

- 10 Arは、置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基 (当該置換基は、下記置換基群  $\delta$  から選ばれる。) 又は置換されてよい5～10員複素環基 (当該環は、当該置換基は、下記置換基群  $\delta$  から選ばれる。) を示し、

- 置換基群  $\alpha$  は、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基 {当該置換基は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、水酸基、置換されてよいアミノ基 (当該置換基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基  
15 である。) 及び5～10員複素環基からなる群から選ばれる。}、置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基 (当該置換基は、ハロゲン原子である。) 、水酸基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基、5～10員複素環オキシ基、 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニル基、 $C_7 \sim C_{11}$ アリールカルボニル基、5～10員複素環カルボニル基、 $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基、 $C_2 \sim C_7$ アルキルアミノカルボニル基、  
20  $C_7 \sim C_{11}$ アリールアミノカルボニル基、 $C_2 \sim C_7$ アルキルアミノ (チオカルボニル) 基及び $C_7 \sim C_{11}$ アリールアミノ (チオカルボニル) 基からなる群であり、

- 置換基群  $\beta$  は、ハロゲン原子、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基 (当該置換基は、ハロゲン原子である。) 、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基 (当該置換基は、ハロゲン原子である。) 、カルボキシル基及び $C_2 \sim C_7$ アルコキシカルボニル基からなる群であり、  
25

置換基群  $\gamma$  は、ハロゲン原子、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基 (当該置換基は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基である。) 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ基、置換されてよいアミノ基 (当該置換基は、上記置換基群  $\alpha$  から選ばれる。) 、置換されてよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基 (当該置換基は、上記置換基群  $\beta$  から選ばれる。) 、置換

されてよい5～10員複素環基（当該置換基は、上記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、カルボキシ基、 $C_2\sim C_7$ アルキルカルボニルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基からなる群であり、

- 置換基群 $\delta$ は、ハロゲン原子、置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルキル基（当該置換基は、上記置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）、置換されてよい $C_2\sim C_6$ アルケニル基（当該置換基は、上記置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）、置換されてよい $C_2\sim C_6$ アルキニル基（当該置換基は、上記置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル基、 $C_2\sim C_7$ アルキルカルボニル基、置換されてよい $C_7\sim C_{11}$ アリールカルボニル基（当該置換基は、上記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、置換されてよい5～10員複素環カルボニル基（当該置換基は、上記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、カルボキシ基、置換されてよい $C_2\sim C_7$ アルコキシカルボニル基（当該置換基は、 $C_6\sim C_{10}$ アリール基である。）、置換されてよい $C_7\sim C_{11}$ アリールオキシカルボニル基（当該置換基は、上記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、置換されてよいカルバモイル基（当該置換基は、上記置換基群 $\alpha$ から選ばれる。）、置換されてよい $C_6\sim C_{10}$ アリール基（当該置換基は、上記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、置換されてよい5～10員複素環基（当該置換基は、上記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、水酸基、置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルコキシ基（当該置換基は、上記置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）、置換されてよい $C_2\sim C_6$ アルケニルオキシ基（当該置換基は、上記置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）、置換されてよい $C_2\sim C_6$ アルキニルオキシ基（当該置換基は、上記置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）、 $C_3\sim C_6$ シクロアルコキシ基、置換されてよい $C_6\sim C_{10}$ アリールオキシ基（当該置換基は、上記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、メルカプト基、スルホ基、置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルキルチオ基（当該置換基は、上記置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）、置換されてよい $C_2\sim C_6$ アルケニルチオ基（当該置換基は、上記置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）、置換されてよい $C_2\sim C_6$ アルキニルチオ基（当該置換基は、上記置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルチオ基、置換されてよい $C_6\sim C_{10}$ アリールチオ基（当該置換基は、上記置換基群 $\beta$ から選ばれる。）、置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルキルスルフィニル基（当該置換基は、上記置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）、置換されてよい $C_2\sim C_6$ アルケニルスルフィニル基（当該置換基は、上記置換基群 $\gamma$ から選ばれる。）、置換されてよい $C_2\sim C_6$



- アルキニルスルフィニル基（当該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルスルフィニル基、置換されてよい  $C_6 \sim C_{10}$ アリールスルフィニル基（当該置換基は、上記置換基群  $\beta$  から選ばれる。）、置換されてよい  $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基（当該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）、置換されてよい  $C_2 \sim C_6$ アルケニルスルホニル基（当該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）、置換されてよい  $C_2 \sim C_6$ アルキニルスルホニル基（当該置換基は、上記置換基群  $\gamma$  から選ばれる。）、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルスルホニル基、置換されてよい  $C_6 \sim C_{10}$ アリールスルホニル基（当該置換基は、上記置換基群  $\beta$  から選ばれる。）、置換されてよいスルファモイル基（当該置換基は、上記置換基群  $\alpha$  から選ばれる。）、置換されてよいアミノ基（当該置換基は、上記置換基群  $\alpha$  から選ばれる。）、ニトロ基及びシアノ基からなる群であり、

- 但し、3- { (2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ } ピリジン、4- { (2H-クロメン-3-カルボニル) アミノ } ピリジン、N- [3- {2- (ジイソプロピルアミノ) エトキシ} -4-メトキシフェニル] -6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボキサミド、N- [3- {3- (ジイソプロピルアミノ) プロポキシ} -4-メトキシフェニル] -6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボキサミド及びN- [3- {3- (ジイソプロピルアミノ) プロピル} -4-メトキシフェニル] -6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボキサミドを除く。]

で表される化合物及びその薬理上許容される塩。

20

2.  $R^1$ が、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニル基又は  $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基である、請求の範囲第1項に記載の化合物及びその薬理上許容される塩。

- 25 3.  $R^1$ が、水素原子又は  $C_1 \sim C_4$ アルキル基である、請求の範囲第1項に記載の化合物及びその薬理上許容される塩。

4.  $R^1$ が、水素原子である、請求の範囲第1項に記載の化合物及びその薬理上許容される塩。

5.  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、5～6員不飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異な
- 5 つた1～3個の複素原子である。）、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基（当該置換基は、ハロゲン原子及び $C_6 \sim C_{10}$ アリール基からなる群から選ばれる。）又は $C_2 \sim C_7$ アルキルカルボニルオキシ基である、請求の範囲第1項～第4項のいずれか1つに記載の化合物及びその薬理上許容される塩。
- 10 6.  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、フェニル基、6員不飽和複素環基（当該環中の複素原子が、1～3個の窒素原子である。）、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びフェニル基からなる群から選ばれる。）又は $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニルオキシ基である、
- 15 請求の範囲第1項～第4項のいずれか1つに記載の化合物及びその薬理上許容される塩。
7.  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、ピリジル基、水酸基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基又は $C_2 \sim C_4$ アルキルカルボニルオキシ基である、請求の範囲第1項～第4項のいずれか1
- 20 つに記載の化合物及びその薬理上許容される塩。
8.  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、3-ピリジル基、メトキシ基又はアセトキシ基である、請求の範囲第1項～第
- 25 4項のいずれか1つに記載の化合物及びその薬理上許容される塩。
9.  $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^5$ がメチル基かつ $R^4$ がアセトキシ基； $R^2$ 及び $R^5$ が水素原子かつ $R^3$ 及び $R^4$ がメトキシ基；又は、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^5$ が水素原子かつ $R^4$ が塩素原子である、請求の範囲第1項～第4項のいずれか1つに記載の化合物及びその薬理上許

容される塩。

10.  $R^6$ が、水素原子である、請求の範囲第1項～第9項のいずれか1つに記載の化合物及びその薬理上許容される塩。

5

11.  $R^7$ 及び $R^8$ が、共に水素原子である、請求の範囲第1項～第10項のいずれか1つに記載の化合物及びその薬理上許容される塩。

12. .....が、二重結合である、請求の範囲第1項～第11項のいずれか1つに記載の化合物及びその薬理上許容される塩。

10

13. Arが、置換されてよいフェニル基〔当該置換基は、ハロゲン原子、置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルキル基（当該置換基は、ハロゲン原子、カルボキシ基及び $C_2\sim C_7$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。）〕、置換されてよい $C_2\sim C_6$ アルケニル基〔当該置換基は、置換されてよい5～6員不飽和複素環基〔当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。当該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル基及び置換されてよいフェニル基（当該置換基は、ハロゲン原子である。）からなる群から選ばれる。〕、カルボキシ基及び $C_2\sim C_7$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。〕、 $C_2\sim C_7$ アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、置換されてよい5～6員飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。当該置換基は、水酸基である。）〕、カルボキシ基、置換されてよい $C_2\sim C_7$ アルコキシカルボニル基（当該置換基は、フェニル基である。）〕、フェノキシカルボニル基、置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルキル基〔当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ（ $C_1\sim C_6$ アルキル）アミノ基及び5～6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）からなる群から選ばれる。〕〕、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、ハロゲン

15

20

25

- 原子である。)、水酸基及び5～6員飽和複素環オキシ基(当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。))からなる群から選ばれる。]、フェニル基、置換されてよい5～6員不飽和複素環基{当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～4個の複素原子である。当該環は、ベンゼン環又はピリジン環と縮合してよい。当該置換基は、置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルキル基(当該置換基は、ハロゲン原子である。))である。}、5～6員飽和複素環基(当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。)、水酸基、置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルコキシ基{当該置換基は、ハロゲン原子、5～6員飽和複素環基(当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。))及びジ( $C_1\sim C_6$ アルキル)アミノ基からなる群から選ばれる。}、 $C_3\sim C_7$ シクロアルコキシ基、置換されてよいフェノキシ基(当該置換基は、カルボキシル基及び $C_2\sim C_7$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。)、メルカプト基、スルホ基、スルファモイル基、置換されてよいアミノ基{当該置換基は、 $C_2\sim C_7$ アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、5～6員不飽和複素環カルボニル基(当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。))及び $C_2\sim C_7$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。}、置換されてよいウレイド基(当該置換基は、 $C_1\sim C_6$ アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれる。))及び置換されてよいチオウレイド基(当該置換基は、フェニル基である。))からなる群から選ばれる。]又は置換されてよい5～6員不飽和複素環基[当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。当該環は、ベンゼン環又はピリジン環と縮合してよく、 $C_3\sim C_4$ アルキレン基により置換されてよい。当該置換基は、 $C_1\sim C_6$ アルキル基、カルボキシル基、 $C_2\sim C_7$ アルコキシカルボニル基及び置換されてよいカルバモイル基[当該置換基は、置換されてよい $C_1\sim C_6$ アルキル基{当該置換基は、水酸基及びジ( $C_1\sim C_6$ アルキル)アミノ基からなる群から選ばれる。}}である。]からなる群から選ばれる。]である、請求の範囲第1項～第12項のいずれか1つに記

載の化合物及びその薬理上許容される塩。

- 1 4. Arが、置換されてよいフェニル基〔当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、  
臭素原子、置換されてよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素  
5 原子、臭素原子、カルボキシ基及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニル基からなる群  
から選ばれる。）〕、置換されてよい $C_2 \sim C_4$ アルケニル基〔当該置換基は、置換さ  
れてよい5員不飽和複素環基〔当該環中の複素原子が、1～3個の窒素原子である。  
当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基及び置換さ  
10 れてよいフェニル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる  
群から選ばれる。）〕からなる群から選ばれる。〕及び $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニ  
ル基からなる群から選ばれる。〕、 $C_2 \sim C_5$ アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、  
置換されてよい6員飽和複素環カルボニル基（当該環中の複素原子が、窒素原子及  
び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。  
当該置換基は、水酸基である。）〕、カルボキシ基、 $C_2 \sim C_5$ アルコキシカルボニ  
15 ル基、置換されてよいカルバモイル基〔当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ ア  
ルキル基〔当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ（ $C_1 \sim C_4$ アルキル）アミノ基  
及び6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群  
から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。）〕からなる群から選ば  
れる。〕〕、置換されてよいフェニル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び  
20 臭素原子からなる群から選ばれる。）〕、水酸基及び6員飽和複素環オキシ基（当該  
環中の複素原子が、窒素原子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なっ  
た1～2個の複素原子である。）〕からなる群から選ばれる。〕、フェニル基、置換  
されてよい5～6員不飽和複素環基〔当該環中の複素原子が、1～4個の窒素原子  
である。当該環は、ベンゼン環と縮合してよい。当該置換基は、置換されてよい $C$   
25  $_1 \sim C_4$ アルキル基（当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子からなる群  
から選ばれる。）〕である。〕、6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原  
子及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子で  
ある。）〕、水酸基、置換されてよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基〔当該置換基は、フッ素  
原子、塩素原子、臭素原子、6員飽和複素環基（当該環中の複素原子が、窒素原子

及び酸素原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。) 及びジ(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル) アミノ基からなる群から選ばれる。}、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルコキシ基、置換されてよいフェノキシ基(当該置換基は、カルボキシル基及びC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。)、メルカプト基、スルホ基、スルファモイル基、置換されてよいアミノ基{当該置換基は、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルキルカルボニル基、ベンゾイル基、6員不飽和複素環カルボニル基(当該環中の複素原子が、1～3個の窒素原子である。)}及びC<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。}、置換されてよいウレイド基(当該置換基は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基及びフェニル基からなる群から選ばれる。)及び置換されてよいチオウレイド基(当該置換基は、フェニル基である。)からなる群から選ばれる。] 又は置換されてよい5～6員不飽和複素環基[当該環中の複素原子が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～3個の複素原子である。当該環は、ピリジン環と縮合してよく、テトラメチレン基により置換されてよい。当該置換基は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基、カルボキシル基、C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルコキシカルボニル基及び置換されてよいカルバモイル基[当該置換基は、置換されてよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基{当該置換基は、水酸基及びジ(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)アミノ基からなる群から選ばれる。}である。]からなる群から選ばれる。]である、請求の範囲第1項～第12項のいずれか1つに記載の化合物及びその薬理上許容される塩。

20

15. Arが、置換されてよいフェニル基[当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換されてよいC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基(当該置換基は、フッ素原子、塩素原子及びC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。)、置換されてよいC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニル基[当該置換基は、置換されてよいピローリル基{当該置換基は、置換されてよいフェニル基(当該置換基は、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる。)}及びC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる。]、ベンゾイル基、置換されてよいピペリジルカルボニル基(当該置換基は、水酸基である。)、カルボキシル基、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル基、置換されてよいカルバモイル基[当該置換基は、置換され

25

てよい $C_1\sim C_4$ アルキル基 {当該置換基は、フェニル基、水酸基、ジ ( $C_1\sim C_3$ アルキル) アミノ基及びピペリジル基からなる群から選ばれる。}、置換されてよいフェニル基 (当該置換基は、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる。)、水酸基及びテトラヒドロピラニルオキシ基からなる群から選ばれる。]、フェニル基、置換されてよい5～6員不飽和複素環基 {当該環中の複素原子が、1～2個の窒素原子である。当該置換基は、置換されてよい $C_1\sim C_3$ アルキル基 (当該置換基は、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる。) である。}、モルホリル基、水酸基、置換されてよい $C_1\sim C_3$ アルコキシ基 {当該置換基は、フッ素原子、塩素原子、ピペリジル基及びジ ( $C_1\sim C_3$ アルキル) アミノ基からなる群から選ばれる。}、メルカプト基、スルファモイル基及び置換されてよいアミノ基 (当該置換基は、 $C_2\sim C_5$ アルコキシカルボニル基である。) からなる群から選ばれる。] 又は置換されてよい5員不飽和複素環基 [当該環中の複素原子が、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の複素原子である。当該環は、テトラメチレン基により置換されてよい。当該置換基は、カルボキシル基、 $C_2\sim C_4$ アルコキシカルボニル基及び置換されてよいカルバモイル基 {当該置換基は、置換されてよい $C_1\sim C_3$ アルキル基 {当該置換基は、水酸基及びジ ( $C_1\sim C_3$ アルキル) アミノ基からなる群から選ばれる。} である。} からなる群から選ばれる。] である、請求の範囲第1項～第12項のいずれか1つに記載の化合物及びその薬理上許容される塩。

20

16. Arが、置換されてよいフェニル基 [当該置換基は、臭素原子、置換されてよい $C_1\sim C_2$ アルキル基 (当該置換基は、フッ素原子又は $C_2\sim C_3$ アルコキシカルボニル基である。)、カルボキシル基、 $C_2\sim C_3$ アルコキシカルボニル基、置換されてよいカルバモイル基 {当該置換基は、置換されてよい $C_1\sim C_4$ アルキル基 (当該置換基は、フェニル基、ジメチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基及びピペリジノ基からなる群から選ばれる。) 及び水酸基からなる群から選ばれる。}、フェニル基、置換されてよいピリジル基若しくはピラゾリル基 {当該置換基は、置換されてよい $C_1\sim C_3$ アルキル基 (当該置換基は、フッ素原子である。) である。}、水酸基、置換されてよい $C_1\sim C_3$ アルコキシ基 (当該置換基は、フッ素原子、ピペ

25

- リジノ基、ジメチルアミノ基及びジイソプロピルアミノ基からなる群から選ばれる。)、スルファモイル基及び置換されてよいアミノ基(当該置換基は、 $t$ -ブトキシカルボニル基である。))からなる群から選ばれる。]又は置換されてよいテトラヒドロベンゾチエニル基若しくはイミダゾリル基[当該置換基は、カルボキシル基、 $C_2 \sim C_3$ アルコキシカルボニル基及び置換されてよいカルバモイル基{当該置換基は、置換されてよい $C_1 \sim C_2$ アルキル基(当該置換基は、水酸基、ジメチルアミノ基及びジイソプロピルアミノ基からなる群から選ばれる。))である。}からなる群から選ばれる。]である、請求の範囲第1項～第12項のいずれか1つに記載の化合物及びその薬理上許容される塩。
- 10
17. Arが、置換されてよいフェニル基(当該置換基は、メチル基、エトキシカルボニルメチル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、4-フェニルブチルカルバモイル基、2-ジメチルアミノエチルカルバモイル基、2-ジイソプロピルアミノエチルカルバモイル基、2-ピペリジノエチルカルバモイル基、3,5-ビストリフルオロメチル-1-ピラゾリル基、水酸基、メトキシ基、2-ピペリジノエトキシ基、2-ジイソプロピルアミノエトキシ基及びビス- $t$ -ブトキシカルボニルアミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1～2個の置換基である。)である、請求の範囲第1項～第12項のいずれか1つに記載の化合物及びその薬理上許容される塩。
- 15
- 20
18. 請求の範囲第1項に記載の、6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸(3-メチルカルバモイルフェニル)アミド又は6-アセトキシ-5,7,8-トリメチル-2H-クロメン-3-カルボン酸[3-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)-4-メトキシフェニル]アミド。
- 25
19. 請求の範囲第1項～第18項のいずれか1つに記載の化合物及びその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬。



20. 請求の範囲第1項～第18項のいずれか1つに記載の化合物及びその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、糖尿病性網膜症又は網膜症の予防剤又は治療剤。
- 5 21. 請求の範囲第1項～第18項のいずれか1つに記載の化合物及びその薬理上許容される塩を用いて、糖尿病性網膜症又は網膜症を予防又は治療する方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP02/01501

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> C07D311/58, 405/12, 409/12, 417/12, 405/04, A61K31/352, 31/4155, 31/4025, 31/497, 31/381, A61K31/4178, 31/4433, 31/4184, 31/453, 31/4725, 31/427, 31/5377, A61P3/10, 27/02 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D311/58, 405/12, 409/12, 417/12, 405/04, A61K31/352, 31/4155, 31/4025, 31/497, 31/381, A61K31/4178, 31/4433, 31/4184, 31/453, 31/4725, 31/427, 31/5377, A61P3/10, 27/02 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/32468 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 01 July, 1999 (01.07.99), Particularly, Claims; page 2; working examples 197 to 199, 202 & JP 11-263764 A Particularly, Claims; Par. No. [0003]; examples 197 to 199, 202 & US 6166006 A & ZA 9811576 A & BR 9813686 A & CN 1282326 A & KR 2001032643 A	1-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 22 April, 2002 (22.04.02)		Date of mailing of the international search report 14 May, 2002 (14.05.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01501

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 99/32100 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 01 July, 1999 (01.07.99), Particularly, working examples 197 to 199, 202 & JP 2000-128782 A Particularly, examples 197 to 199, 202 & JP 2000-128842 A & AU 9916831 A & US 6096780 A & NO 200003179 A & ZA 9811574 A & EP 1039899 A2 & BR 9813691 A & US 6172061 B1 & CN 1282243 A & HU 200100199 A & US 6268354 B1 & KR 2001032841 A	1-4, 10-12, 19 5-9, 13-18, 20
X A	WO 99/13876 A1 (Astra AB.), 25 March, 1999 (25.03.99), Particularly, preparations 45, 46; example 16 & JP 2001-516717 A Particularly, preparations 45, 46; example 16 & ZA 9807810 A & AU 9891929 A & EP 1021183 A1 & NO 200001398 A & BR 9812234 A & CZ 200000945 A & SK 200000284 A & US 6159972 A & CN 1279609 A & HU 200100401 A & KR 2001024075 A & NZ 503174 A	1-4, 10, 11, 13-15, 19 5-9, 12, 16-18, 20
X A	WO 99/13877 A1 (Astra AB.), 25 March, 1999 (25.03.99), Particularly, Claims; preparations 45, 46; example 16 & JP 2001-516718 A Particularly, Claims; preparations 45, 46; example 16 & ZA 9807817 A & AU 9891930 A & EP 1014985 A1 & NO 200001399 A & BR 9812088 A & CZ 200000946 A & SK 200000285 A & US 6159971 A & CN 1278729 A & NZ 503171 A & KR 2001024076 A	1-4, 10, 11, 13-15, 19 5-9, 12, 16-18, 20
X A	WO 99/13878 A1 (Astra AB.), 25 March, 1999 (25.03.99), Particularly, Claims; preparations 45, 46; example 16 & JP 2001-516719 A Particularly, Claims; preparations 45, 46; example 16 & ZA 9807804 A & AU 9891931 A & EP 1014986 A1 & NO 200001400 A & BR 9812236 A & CZ 200000944 A & SK 200000283 A & US 6159970 A & CN 1278727 A & HU 200100621 A & KR 2001024084 A & KR 2001024087 A	1-4, 10, 11, 13-15, 19 5-9, 12, 16-18, 20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01501

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 99/14213 A1 (Astra AB.), 25 March, 1999 (25.03.99), Particularly, Claims; preparations 45, 46; example 16 & JP 2001-516755 A Particularly, Claims; preparations 18 to 20 & ZA 9807806 A & AU 9891933 A & EP 1025096 A1 & NO 200001403 A & BR 9812239 A & CZ 200000948 A & SK 200000287 A & CN 1278809 A & KR 2001024078 A	1-4, 10, 11, 13-15, 19 5-9, 12, 16-18, 20
X A	GUPTA, R. C. et al., Chromene & Croman 3-Carboxamides & Some Related Compounds as a New Class of Centrally Acting Agents, Indian J. Chem. 1982, Vol.21B, pages 344 to 347, particularly, compound 34	1, 5-8, 10-17, 19 2-4, 9, 18, 20
X A	Mitsuru SHIRAISHI et al., Discovery of Novel, Potent, and Selective Small-Molecule CCR5 Antagonists as Anti-HIV-1 Agents: Synthesis and Biological Evaluation of Anilide Derivatives with a Quaternary Ammonium Moiety, J. Med. Chem., 2000, Vol.43, pages 2049 to 2063, full text	1-4, 10-12, 19 5-9, 13-18, 20
A	WO 00/06085 A2 (Smithkline Beecham Corp.), 10 February, 2000 (10.02.00), Full text & EP 1102535 A2	1-20
A	PRASAD, C. R. et al., Central Nervous System Stimulant Activity of N-( $\Delta^3$ -chromene-3-carbonyl)-4-iminopyridine (Compound 69/224) Indian J. Exp. Biol., 1981 Vol.19, pages 1075 to 1076	1-20
P, X P, A	WO 01/68585 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 September, 2001 (20.09.01), Particularly, Claims; example 206 (Family: none)	1-15, 19 16-18, 20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01501

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 21 pertains to a method for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D311/58, 405/12, 409/12, 417/12, 405/04, A61K31/352, 31/4155, 31/4025, 31/497, 31/381, A61K31/4178, 31/4433, 31/4184, 31/453, 31/4725, 31/427, 31/5377, A61P3/10, 27/02

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D311/58, 405/12, 409/12, 417/12, 405/04, A61K31/352, 31/4155, 31/4025, 31/497, 31/381, A61K31/4178, 31/4433, 31/4184, 31/453, 31/4725, 31/427, 31/5377, A61P3/10, 27/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/32468 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1999.07.01, 特に、Claims, page 2, Working Example 197-199, 202 & JP 11-263764 A, 特に、特許請求の範囲、【0003】段落、 実施例197-199, 202 & US 6166006 A & AU 9916830 A & ZA 9811576 A & EP 1040103 A1 & BR 9813686 A & NO 200003133 A & CN 1282326 A & HU 200100261 A & KR 2001032643 A & MX 2000006016 A	1-20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.04.02

国際調査報告の発送日

14.05.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 99/32100 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1999. 07. 01, 特に、Working Example 197-199, 202 & JP 2000-128782 A, 特に、実施例197-199, 202 & JP 2000-128842 A & AU 9916831 A & US 6096780 A & NO 200003179 A & ZA 9811574 A & EP 1039899 A2 & BR 9813691 A & US 6172061 B1 & CN 1282243 A & HU 200100199 A & US 6268354 B1 & KR 2001032841 A	1-4, 10-12, 19 5-9, 13-18, 20
X A	WO 99/13876 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG) 1999. 03. 25, 特に、Preparation 45, 46, Example 16 & JP 2001-516717 A, 特に、製造45, 46、実施例16 & ZA 9807810 A & AU 9891929 A & EP 1021183 A1 & NO 200001398 A & BR 9812234 A & CZ 200000945 A & SK 200000284 A & US 6159972 A & CN 1279609 A & HU 200100401 A & KR 2001024075 A & NZ 503174 A	1-4, 10, 11, 13-15, 19 5-9, 12, 16-18, 20
X A	WO 99/13877 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG) 1999. 03. 25, 特に、Claims, Preparation 45, 46, Example 16 & JP 2001-516718 A, 特に、特許請求の範囲、製造45, 46、 実施例16 & ZA 9807817 A & AU 9891930 A & EP 1014985 A1 & NO 200001399 A & BR 9812088 A & CZ 200000946 A & SK 200000285 A & US 6159971 A & CN 1278729 A & NZ 503171 A & KR 2001024076 A	1-4, 10, 11, 13-15, 19 5-9, 12, 16-18, 20
X A	WO 99/13878 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG) 1999. 03. 25, 特に、Claims, Preparation 45, 46, Example 16 & JP 2001-516719 A, 特に、特許請求の範囲、製造45, 46、 実施例16 & ZA 9807804 A & AU 9891931 A & EP 1014986 A1 & NO 200001400 A & BR 9812236 A & CZ 200000944 A & SK 200000283 A & US 6159970 A & CN 1278727 A & HU 200100621 A & KR 2001024084 A & KR 2001024087 A	1-4, 10, 11, 13-15, 19 5-9, 12, 16-18, 20
X A	WO 99/14213 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG) 1999. 03. 25, 特に、Claims, Preparation 45, 46, Example 16 & JP 2001-516755 A, 特に、特許請求の範囲、実施例18-20 & ZA 9807806 A & AU 9891933 A & EP 1025096 A1 & NO 200001403 A & BR 9812239 A & CZ 200000948 A & SK 200000287 A & CN 1278809 A & KR 2001024078 A	1-4, 10, 11, 13-15, 19 5-9, 12, 16-18, 20
X A	GUPTA, R. C. et al., Chromene & Croman 3-Carboxamides & Some Related Compounds as a New Class of Centrally Acting Agents, Indian J. Chem. 1982, Vol. 21B, pp. 344-347, 特に、化合物34	1, 5-8, 10-17, 19 2-4, 9, 18, 20

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	SHIRAISHI, Mitsuru et al., Discovery of Novel, Potent, and Selective Small-Molecule CCR5 Antagonists as Anti-HIV-1	1-4, 10-12, 19
A	Agents: Synthesis and Biological Evaluation of Anilide Derivatives with a Quaternary Ammonium Moiety, J. Med. Chem., 2000, Vol. 43, pp. 2049-2063, 全文	5-9, 13-18, 20
A	WO 00/06085 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2000.02.10, 全文 & EP 1102535 A2	1-20
A	PRASAD, C. R. et al., Central Nervous System Stimulant Activity of N-( $\Delta^3$ -chromene-3-carbonyl)-4-iminopyridine (Compound 69/224) Indian J. Exp. Biol., 1981, Vol. 19, pp. 1075-1076	1-20
P X P A	WO 01/68585 A1 (藤沢薬品工業株式会社) 2001.09.20, 特に、特許請求の範囲、実施例206 (ファミリーなし)	1-15, 19 16-18, 20



## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 21 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。